
B 3 778 205




UNIVERSITY
OF CALIFORNIA
No

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Herausgegeben
von
Johannes Orth,
redigiert
von
Oscar Israel.

Band 179.
Folge XVII. Band IX.
Mit 16 Tafeln und 15 Textfiguren.



Berlin
Druck und Verlag von Georg Reimer
1905.

Inhalt des 179. Bandes.

Drittes Heft (1. März).

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.
Band 179. (Siebzehnte Folge Bd. IX.) Heft 1.

I.

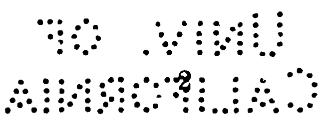
Über absteigende Hinterstrangsdegeneration.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.)
Von
Severin Matuszewski.

(Hierzu Taf. I und II.)

Die Entwicklung der Kenntnis von den in den Hintersträngen absteigend degenerierenden Nervenfasern ist eng verknüpft mit der Erfindung und allgemeinen Anwendung der Marchischen Färbemethode. Hand in Hand damit hat sich aber die Frage nach dem Wesen dieser Fasern immer komplizierter gestaltet, da jede neue Beobachtung neue Differenzen bezüglich der vorhergehenden Befunde aufwies. So harren denn heute noch fast alle Fragen, welche im Anschluß an das Vorhandensein dieser Fasern gestellt wurden, ihrer endgültigen Lösung.

In vielfacher Hinsicht wertvolle Beiträge zur Richtigstellung einiger von anderen Autoren mitgeteilter diesbezüglicher Einzelheiten und der daraus gezogenen Schlüsse liefert die nachstehende Untersuchung zweier Fälle von Querschnittsunterbrechung des Rückenmarks, die ich durch die besondere Güte meines hochverehrten Lehrers Herrn Prof. Schmaus zur Verfügung gestellt bekam. Dafür, sowie für die vielfache Unterstützung bei der Arbeit, besonders in technischer Hinsicht, spreche ich ihm gleich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aus.



Der erste Fall stammt von einer 31jährigen Frau, die unter den Symptomen einer Pachymeningitis cervicalis gestorben war. Bezüglich des Verlaufes der Krankheit konnte man keine bestimmten Angaben erfahren.

Die Sektion[1]) ergab folgendes: Innerhalb des Duralsackes befand sich in der Gegend des unteren Halsmarkes linkerseits ein großer Tumor, welcher mit den Wurzeln des sechsten Halsnerven an einer Stelle durch die Dura durchgebrochen war. Der Tumor lag zwischen vorderer und hinterer .Wurzel. Die auf ihm liegende vordere Wurzel war erhalten, nur abgeplattet, ebenso die hintere. Von der Dura war der Tumor bis zur Durchtrittsstelle des sechsten Cervicalnerven leicht abtrennbar. — Am Rückenmark erstreckte sich der Tumor am siebenten und achten Cervicalsegment entlang und reichte mit seiner oberen Spitze bis in die Eintrittsstelle des sechsten Cervicalnerven. Hier war er infolge seiner Rundung vom Rückenmark bereits entfernt. — Das Rückenmark war durch den Tumor stark von links her komprimiert. am stärksten an der Eintrittsstelle des achten Cervicalnerven. Im Bereiche des siebenten und sechsten Cervicalnerven nahm die Kompression wieder ab. An der Eintrittsstelle der obersten Wurzelbündel des sechsten Cervicalnerven war das Mark stark angeschwollen und nach links verbreitert.

Von da nach oben war auf dem Querschnitt die Konfiguration normal. Im Bereiche des siebenten und achten Cervicalnerven war das ganze Mark etwas nach rechts verschoben, an der hinteren Seite war es dem ovalen Tumor entsprechend konkav eingedrückt, und um seine Längsachse war es so gedreht, daß die rechten vorderen Wurzeln etwas medianwärts gerückt waren. In der Höhe des siebenten Cervicalsegmentes war das Mark stark nach der Seite des Tumors, also nach links, verbreitert. Auf dem Querschnitt durch den oberen Teil des achten Cervicalsegmentes war das Volumen des Markes fast auf die Hälfte reduziert, die Pia daselbst etwas verdickt, nur leicht mit dem Tumor verwachsen, die Querschnittszeichnung war nicht mehr zu erkennen. Im unteren Teile des Ausbreitungsgebietes des achten Cervicalnerven war das Mark ebenso wie im obersten Teile des sechsten Cervicalsegmentes stark angeschwollen und nach links verbreitert. Im Bereiche des ersten Dorsalnerven war der Querschnitt von normaler Konfiguration.

Nach Härtung des Präparates in Formol konnte man den Sektionsbefund in folgender Hinsicht ergänzen:

An der Außenseite der Wirbelsäule in der Höhe des fünften Halswirbels befindet sich linkerseits ein ziemlich glatter, nur flach-höckriger Tumor von graugelblicher Farbe — ungefähr 7 cm lang, 2—2,5 cm dick —, der von dem sechsten Cervicalnerven vor dessen Vereinigungsstelle zum Plexus ausgeht und in das Foramen intervertebrale zwischen fünftem und sechstem Halswirbel hineinwuchert. Nach Spaltung des Wirbelkörpers mit

[1]) Sektions-Journal No. 336. 1902.

der Knochenzange sieht man, daß der Tumor ungefähr in der Mitte, d. h. an der Stelle, die in das Foramen intervertebrale zu liegen kommt, auf 1½ cm eingeschnürt ist. Die eingeschnürte Furche — ½ cm breit — ist nur an der oberen und vorderen Seite des Tumors. Der Tumor ist mit der übrigen Umgebung, insbesondere mit dem Knochen, nur leicht verwachsen. Der sechste Cervicalnerv plattet sich am Beginn des Tumors ab und liegt an dessen hinterer und unterer Seite zu einer ligamentartigen Masse abgeplattet, die mit dem Tumor verwachsen, aber von demselben trennbar ist. Am unteren Ende des Tumors ist nach Abtrennung am Nerven eine konkave Einbuchtung. Nervenfasern sind in dem abgeplatteten Teil makroskopisch nicht mehr zu erkennen. Der abgeplattete Strang steht nach innen zu mit der sechsten vorderen und hinteren Wurzel in Verbindung (Fig. 1, Taf. II).

Das mikroskopische Schnittpräparat von dem Tumor weist an einzelnen Stellen sternförmige mit ihren Ausläufern miteinander in Verbindung stehende Zellen auf, die in eine homogene Grundsubstanz eingelagert sind; das übrige Feld des Schnittes ist von dichtgedrängt nebeneinander liegenden Spindelzellen ausgefüllt. Das Ganze bietet also das typische Bild eines Myxosarkoms.

An der Kompressionsstelle (siebenter und achter Cervicalis) sind stark erweiterte Gliamaschen, das am stärksten hervortretende Zeichen. Sie verleihen in ihrer Gesamtheit dem Querschnitt ein siebartig durchlöchertes Aussehen. Hier und da sieht man in zentraler oder wandständiger Lage in der Lichtung der vergrößerten Maschen einen mehr oder minder gequollenen Achsenzylinders. In der Randzone, an vereinzelten Stellen auch im Lumen der Maschen sowie ringsherum um die zum Teil geschlängelten Gefäße finden sich zahlreiche Körnchenzellen. Die Gliasubstanz zeigt in einzelnen Bezirken eine starke Vermehrung ihrer Fasern und Kerne. Das Querschnittsbild ist völlig verschoben, die Abgrenzung von grauer und weißer Substanz ist nicht möglich. Einzelne Partien weisen noch viele erhaltene Nervenfasern auf.

Ein Segment oberhalb der komprimierten Stelle, also im Ausbreitungsbezirk des sechsten Cervicalnerven, zeigt das Marchi-Präparat eine feine, weniger dichte Körnelung des Gollschen Stranges. Die mediale Hälfte des Burdachschen Stranges nimmt beiderseits ein von der hinteren Kommissur bis zum dorsalen Rand sich erstreckender, gegen den Gollschen Strang sich scharf absetzender Streifen dichter Schollen ein. Im lateralen Teil des Burdachschen Stranges — ungefähr der Wurzeleintrittszone entsprechend — finden sich einzelne reihenweise angeordnete feine Schollen. Im ventralen Drittel des Goll ist zu beiden Seiten des Septum medianum ein kleines Gebiet dichterer Körnelung (Fig. 9 Taf. II).

Im fünften Cervicalsegment weist Marchi neben einer diffusen Körnelung des Goll im medialen Teil des Burdachschen Stranges beiderseits einen längs dem Septum paramedianum sich erstreckenden, an der hinteren Kommissur und am dorsalen Rand nach lateralwärts ausladenden Streifen

dichter Schollen auf, der in seiner Gesamtheit eine L-förmige Figur vortäuscht. Von der hinteren Kommissur bis zu seiner Mitte ist das Septum medianum beiderseits von einem Saum feiner Schollen umgeben (Fig. 10 Taf. II).

Das aus derselben Höhe stammende Weigert-Präparat zeigt nur linkerseits einen hellen Streifen und in der Mitte zu beiden Seiten des Septum medianum eine geringe Aufhellung (Fig. 2 Taf. II).

Marchi-Präparate aus dem vierten bis zweiten Cervicalsegment zeigen denselben L-förmigen Degenerationsstreifen im Burdach, nur daß sich derselbe in den oberen Rückenmarksabschnitten immer mehr verschmälert.

An Weigert-Präparaten aus dem vierten, dritten und zweiten Cervicalsegment ist nur linkerseits im Burdachschen Strang ein scharf sich abhebender, heller Degenerationsstreifen (Fig. 3 u. 4 Taf. II).

Bringt man diese Verschiedenheit der Marchi- und Weigert-Präparate mit den bei der Sektion erhobenen Befunden in Verbindung, so ergibt sich, daß wir es hier mit einer alten Degeneration der sechsten linken hinteren Cervicalwurzel neben einer frischeren Kompression des siebenten und achten Cervicalsegmentes zu tun haben. Ich will nicht behaupten, daß nur Fasern der sechsten linken hinteren Cervicalwurzel die Degenerationsfigur im Weigert-Präparat veranlaßt haben, denn dafür gibt es keine einwandsfreien Anhaltspunkte. Doch der Umstand, daß an Weigert-Präparaten nur linkerseits der Degenerationsstreifen vorhanden ist, ferner der Umstand, daß an Marchi-Präparaten entsprechend der frischeren Kompression des siebenten und achten Cervicalsegmentes, beiderseits die Degenerationsfiguren fast gleich sind, läßt sich nur auf diese Weise erklären. Da sich jedoch die Kompression des Rückenmarkes unmittelbar an die Wurzeldegeneration anschloß, so ist es nicht abzuleugnen, daß auch Fasern anderer Wurzeln an der Degeneration, die in dem Weigert-Bilde zum Ausdruck gekommen ist, beteiligt sein können.

Die sehr feine, wenig dichte Körnelung im Gollschen Strang könnte als Ausdruck des geringen Kalibers der hier verlaufenden Fasern gedeutet werden. Daß die im Goll verlaufenden Fasern des Halsstranges viel dünner sind als die im Burdach in gleicher Höhe, hatte schon Mayser[14] vor 27 Jahren beobachtet. Man sucht diese Tatsache durch die Annahme zu erklären, daß durch die Abgabe zahlreicher Kollateralen das Kaliber einer Faser sich stark verringere.

Den am Septum medianum ausgeprägten schmalen Degenerationsstreifen möchte ich mit dem sehr ähnlichen bei absteigender Degeneration an der gleichen Stelle über wenige Segmente beobachteten Streifen in Verbindung bringen und in diesen Gebieten sich kreuzende Wurzelfasern vermuten, da sie auch in meinen Weigert-Präparaten so deutlich ausgeprägt sind.

Unterhalb der Kompressionsstelle findet sich an Weigert-Präparaten aus der Höhe des ersten bis vierten (inkl.) Dorsalsegmentes ein den medialen Teil des linken Burdach in seiner ganzen Länge durchziehender und besonders im hinteren äußeren Felde auch scharf ausgeprägter Degenerationsstreifen; nur an der hinteren Kommissur bleibt ein schmaler Saum intakt. Daneben zeigen Präparate aus dem ersten und zweiten Dorsalsegment eine mehr oder minder große Aufhellung in der Mitte zu beiden Seiten des Septum medianum (Fig. 5—7, Taf. II).

Am Marchi-Präparat aus der Höhe des ersten Dorsalsegmentes sieht man eine sehr starke Anhäufung von Schollen im Gebiete der Kommafelder, links etwas mehr als rechts. Der dicke Kopf des Kommas liegt dem Hinterhornhals eng an, der Schweif erstreckt sich längs des Septum paramedianum dorsalwärts und geht im Gebiete des hinteren äußeren Feldes in eine Zone schwächer ausgeprägter Degeneration über.

Die Dichtigkeit der Schollen in den Kommafeldern nimmt in den mehr kaudalwärts liegenden Segmenten allmählich ab. Die kommaförmige Figur kann man noch in der Höhe des neunten Dorsalis genau erkennen, einzelne Schollen hingegen lassen sich in diesem Gebiete bis zum zwölften Dorsalis verfolgen. Während seines ganzen Verlaufes bleibt das Kommafeld dorsalwärts in innigem Zusammenhang mit der Degenerationszone im hinteren äußeren Feld und schickt aus seinem ventralen Knauf Fasern — am Querschnitt als feine reihenweise angeordnete Pünktchen erkennbar — in die graue Substanz.

Die Degenerationszone im hinteren äußeren Felde ändert sich vom ersten bis sechsten Dorsalnerven fast gar nicht. Im sechsten Dorsalsegment beginnen einzelne Schollen an der dorsalen Hinterstrangsperipherie entlang medianwärts zu rücken.

In den nächstfolgenden unteren Segmenten schlagen immer mehr Schollen diese Richtung ein, und einige von ihnen erreichen bereits ein Segment unterhalb das dorsalste Ende des Septum medianum. Im elften Dorsalsegment konzentrieren sich fast alle diese Schollen zu beiden Seiten des Septum medianum im dorsalen Teil des Gollschen Stranges, im ersten Lumbalsegment rücken bereits einige von ihnen dem Septum medianum entlang beiderseits ventralwärts, und im zweiten, dritten und vierten Lumbalsegment bilden sie alle in ihrer Gesamtheit eine spindelförmige Zone im dorsalen Drittel des Gollschen Stranges am Septum medianum. Im fünften Lumbalis löst sich diese Spindel wieder auf, und in allen nun folgenden Sakralsegmenten finden wir ein kleines dreieckiges Feld zu beiden Seiten des dorsalsten Teiles des Septum medianum gelegen (Fig. 11—23, Taf. I u. II).

Ein Vergleich meines Befundes mit früher veröffentlichten ergibt eine sehr große Ähnlichkeit desselben mit denen Hoches[9]), Janischewskijs[12], Stewarts[22], Déjerine et Theoharis[5], Petréns[18] und Marburgs[15].

Sie alle zeigen einwandsfrei (im Gegensatz zu anderen Fällen) eine absteigende Degeneration durch das ganze kaudalwärts von der Verletzungsstelle gelegene Mark. Der Behauptung Hoches, daß die im dorsalen Hinterstrangsfelde gelegenen Schollen in keinerlei Beziehung zu denen im Schulzeschen Komma ständen, kann ich nicht beitreten. Man kann es wohl verstehen, daß Hoche auf Grund der Beobachtung seines ersten Falles, wo weder an Längs- noch an Querschnitten ein Übergang von Fasern aus dem einen in das andere Gebiet zu verfolgen war, zu dieser kategorischen Äußerung veranlaßt wurde. Er hätte aber später in Anbetracht dessen, daß in seinem zweiten Falle die beiden Gebiete über vier Segmente hindurch in innigstem Zusammenhang miteinander standen und erst dann eine allmähliche Trennung eintrat, seinen ersten Ausspruch modifizieren sollen. Aus den in seinen Fällen beobachteten Tatsachen glaubte Hoche schließen zu dürfen, daß die haufenförmig im hinteren äußeren Felde zusammenliegenden Schollen einem besonderen Bündel sehr langer Fasern entsprechen, die im unteren Dorsalmark an der Hinterstrangs-

peripherie zum Septum medianum wandern und im Lendenmark und Sakralmark das ovale und dreieckige Feld bilden. Im Anschluß daran meinte er zwei absteigende Bahnen vor sich zu haben, die kommaförmige, über deren Zusammensetzung er nichts Bestimmtes angibt, und die dieser parallel verlaufende dorsomediale, welche er aus langen intersegmentalen — endogenen — Fasern aufgefaßt werden will. So hat Hoche als erster das kommaförmige Feld in einen gewissen Gegensatz zu dem ovalen und dreieckigen gebracht, obwohl er ja andererseits wieder zugab, daß beide vielleicht aus homologen, und zwar endogenen Fasern bestehen. Der Meinung Ziehens[24], daß Gombault und Philippe[8] eine ähnliche Ansicht vertraten wie Hoche, und nur eine Homologie dieser Felder theoretisch annehmen wollten, kann ich mich nicht anschließen. Ihre Auffassung ist nach meiner Interpretation folgende: An der absteigenden Degeneration im Hinterstrange seien nur kurze, ein zusammenhängendes System bildende Kommissurenfasern (besser nach Flataus Vorschlag Konjunktionsfasern genannt) beteiligt. Die in verschiedenen Rückenmarkshöhen verschiedenen Querschnittsbilder würden dadurch veranlaßt, daß die im Sakral- und Lumbalmark ganz medial gelegenen „commissures courtes“ weiter cerebralwärts von den immer mehr zunehmenden aufsteigenden Wurzelfasern aus ihrem Gebiete verdrängt würden und so lateralwärts zu liegen kämen. Daraus ist ersichtlich, daß Gombault und Philippe ein einheitliches zusammenhängendes Fasersystem in diesen Feldern erblickten.

Meine Abbildungen der absteigenden Degeneration der sechsten Cervicalwurzel, zwei von Marburg beschriebene Fälle partieller Degeneration aller hinteren Cervicalwurzeln, sowie der Fall Petrèns drängen zu der Annahme, daß ebenso wie im kommaförmigen auch in dem an der dorsalen Hinterstrangsperipherie gelegenen Felde absteigende Hinterwurzelfasern verlaufen. Bei der Betrachtung meiner Marchi-Präparate sowie der Abbildungen von Déjerine und Theohari kann man sich nicht des Gedankens erwehren, daß es ganz unmöglich ist, die einzelnen Bündel topographisch streng voneinander abzugrenzen, sie gehen unmittelbar ineinander über, und man

muß, wie dies schon Janischewskij und Stewart getan haben, sie alle (das Kommabündel, das dorsale, ovale und dreieckige Bündel) als zusammenhängende Teile eines einheitlichen langen Systems auffassen.

Marburg will in seinem zweiten Falle (totale frische Querschnittsläsion) einen von meinem, dem Déjerine und Theoharis, Janischewskijs und Stewarts etwas abweichenden Befund beobachtet haben. Das dorsale Degenerationsfeld soll nach acht Segmenten verschwunden sein, die in ihm verlaufenden Fasern sollen in der grauen Substanz des Hinterhorns ihr Ende gefunden haben. Dagegen sollen Schollen, die früher in den dorsalsten Teilen des Kommas gelegen waren, im unteren Brustmark diffus die dorsale Hinterstrangspartie eingenommen und dann den zuerst von Hoche beschriebenen Weg am dorsalen Hinterstrangsrand eingeschlagen haben. Dieser das Verschwinden des dorsalen Feldes betreffenden Differenz ist jedoch kein Gewicht beizulegen. Sie entstand dadurch, daß Marburg die Schollen der Marchi-Färbung in ihrer verschiedenen Größe mit dem Kaliber von Fasern identifizierte. Ich glaube, daß auf dieser Basis aufgebaute Schlüsse über Lagerung und Verlauf von Fasern nicht stichhaltig sind. In einem Punkte aber deckt sich diese seine Beobachtung mit meiner, nämlich hinsichtlich der Überwanderung von Kommafasern zum Septum medianum im unteren Brustmark. Während im siebenten, achten und neunten Dorsalsegment meines Falles die an der Hinterstrangsperipherie einen schmalen Saum bildenden Schollen immer zahlreicher werden, verschwindet dennoch das dorsale Feld nicht und bleibt stets in innigem Zusammenhang mit dem Komma. Dieses Verhalten ist nur durch die Annahme zu erklären, daß auch Fasern, die anfänglich im Komma verlaufen, später in das dorsale Feld gelangen und sich an der Überwanderung längs der Peripherie des Hinterstranges zum Septum medianum beteiligen, eine Auffassung, die auch mit den Ergebnissen der beiden Wurzelläsionsfälle Marburgs und des Falles Petréns übereinstimmt.

Zur endgültigen Beantwortung der Frage, ob nur homologe Fasern in diesen Gebieten vorkommen, und welche Faser-

art — endogene oder exogene — hauptsächlich an der Zusammensetzung der absteigenden Hinterstrangsbündel beteiligt sind, liegen heute schon ziemlich viele unzweideutige Befunde vor. Man kann nicht verkennen, daß durch die Fälle von Jacobsohn[11] und Homén[10] sowie durch die Caudafälle von Déjerine und Spiller[4], und von Goldstein[7], vor allem aber durch die beiden Wurzelläsionsfälle Marburgs und durch den Fall Petréns die Wagschalen sich sehr zugunsten der Annahme, daß nur exogene, d. h. Hinterwurzelfasern an der typischen absteigenden Hinterstrangsdegeneration teilnehmen, eingestellt haben. In den drei letztgenannten Fällen konnten aus dem Cervicalmark stammende Hinterwurzelfasern bis ins unterste Sakralmark verfolgt werden.

Der Verlauf der absteigenden Hinterwurzelfasern würde sich nach den heute vorliegenden Ergebnissen folgendermaßen darstellen: Ziemlich viele aus den Cervicalwurzeln stammende Fasern verlaufen im untersten Hals- und oberen und mittleren Brustmark im kommaförmigen und dorsalen Felde; im unteren Brustmark wandern sie an der Hinterstrangsperipherie zum Septum medianum über und nehmen an der Bildung des ovalen und dreieckigen Feldes im Lumbal- und Sakralmark Anteil (Petrén, Marburg). Eine große Zahl anderer aus derselben Höhe stammender Fasern verläuft ebenfalls in diesen Gebieten, endet aber nach kürzerem oder längerem Verlaufe in den grauen Hinterhörnern der oberen, mittleren und unteren Brustsegmente (Homén, Jacobsohn, Déjerine und Thomas[6], Zappert[23]).

Ganz analog werden wohl auch die absteigenden Fasern der Brustwurzeln verlaufen. Hier gibt es bisher nur zwei ungenügende Aufklärung gebende tabetische Wurzeldegenerationsfälle, nämlich den von Nageotte[16] und den von Goldstein[7].

Die Lenden- und Sakralwurzelfasern mischen sich im ovalen und dreieckigen Felde den aus höheren Ebenen stammenden Fasern bei. Sie sind nur gering an Zahl (Schaffer[20], Déjerine und Spiller[4], Goldstein).

Um einige Querschnittsläsionsfälle (Daxenberger[3], Bischoff[2], Marburg[15] genügend erklären zu können, muß man annehmen, daß auch im ventralen Hinterstrangsfelde abstei-

gende Wurzelfasern verlaufen, und daß auch dieses Gebiet ähnlich dem Hocheschen dorsalen Felde eine Überwanderungszone für aus dem Komma nach dem ovalen Felde hinziehende Fasern darstellt. Ob dies ein regelmäßiges Verhalten oder nur eine seltene individuelle Variation ist, läßt sich heut nicht entscheiden.

Die vielen zugunsten der endogenen Natur der typisch verlaufenden absteigenden Hinterstrangsdegeneration geäußerten Ansichten theoretisch zu widerlegen, würde, wie dies schon Redlich[19] gezeigt hat, nicht besonders schwer fallen, da alle darin angeführten Tatsachen einseitig ausgenutzt wurden und auch eine andere Deutung erlauben. Soviel steht fest, daß der größte Teil der in den absteigend degenerierenden Hinterstrangsbündeln verlaufenden Fasern exogener Natur ist. So gut wie ausgeschlossen aber ist es, daß es uns je gelingen wird, am menschlichen Präparat einwandsfreie Verhältnisse zu beobachten, die uns zeigen würden, wieviel endogene Fasern den Wurzelfasern eventuell beigemischt sind. Nach den Golgi-Präparaten von Lenhossék[13] kann man annehmen, daß es nur vereinzelte — fibres erratiques — sind. Für den obersten Rückenmarksabschnitt könnte man zur Entscheidung dieser Frage ein Tierexperiment anstellen, das einen Beweis per analogiam liefern würde, falls folgende Bedingungen zu erfüllen wären:

Bei dem Tier (z. B. Katze oder Kaninchen) muß die erste, zweite, dritte und vierte hintere Cervicalwurzel (am besten beiderseits, da es nicht ausgeschlossen ist, daß sich einige absteigende Hinterwurzelfasern kreuzen — cf. meine Weigert-Präparate von Dorsalis I und II —) durchschnitten werden, worauf 12—15 Wochen verstreichen müssen, in denen der degenerative Prozeß völlig ablaufen kann. Dann muß eine völlige Querschnittsunterbrechung an der unteren Grenze des Ausbreitungsgebietes der vierten Cervicalwurzeln vorgenommen werden, und das Tier noch wenigstens drei Wochen am Leben bleiben. Fehlen jetzt in den nach Marchi untersuchten Rückenmarksquerschnitten unterhalb der Querschnittsläsion im Gebiete der Kommafelder jegliche Schollen, dann ist die Unrichtigkeit der Annahme einer größeren Anzahl von endogenen

Fasern in diesem Felde bewiesen. Doch auch dieser Beweis hinkt, solange es uns nicht gelingt, die Fehlerquellen der Marchi-Färbemethode zu beseitigen. Ähnliche Versuchsbedingungen lassen sich für die Dorsal-, Lumbal- und Sakralwurzeln nicht aufstellen.

Daran möchte ich einen zweiten Fall anschließen, der weniger wegen seiner Tatsachen über die absteigende Hinterstrangsdegeneration als vielmehr wegen einiger für die Beurteilung der Zuverlässigkeit der Marchischen Färbemethode wichtiger Beobachtungen von besonderem Interesse ist.

Das Rückenmark stammt von einem 27jährigen Manne, der im Alkoholrausch aus dem ersten Stockwerk seines Wohnhauses auf die Straße herabstürzte und sich dabei eine Fraktur der Wirbelsäule zuzog. Der Tod trat acht Wochen nach dem Unfall ein.

Bei der Sektion[1]) fand man den vierten und fünften Brustwirbel gebrochen und das Rückenmark bei Flexion des Körpers nach vorn abgeknickt und zertrümmert. Die Innenfläche der Dura war durch bindegewebige Stränge mehrfach mit der Pia verwachsen. In der Gegend des dritten und vierten Brustwirbels war das Rückenmark besonders an der linken Seite mit der Dura und durch diese mit dem Knochen verwachsen und konnte erst nach Härtung des Präparates in Formol durch Schnitt getrennt werden, wobei man auf ein narbiges, vielleicht schon dem Rückenmark angehöriges resp. an seine Stelle getretenes Gewebe kam. Nach Eröffnung des Duralsackes zeigte es sich, daß in der Gegend des fünften und sechsten Brustnerven das Rückenmark vollständig fehlte; es bestand auf eine Strecke von 22 mm bloß die Dura. Nach oben und unten davon endigte das Rückenmark mit einem breiten, flach abgerundeten Stumpfe. Die Hülle der Dura stellte an der Stelle des Defektes die Verbindung zwischen dem oberen und unteren Rückenmarksstumpfe her.

An Marchi-Präparaten von unterhalb der Läsionsstelle gelegenen Segmenten war eine schwach ausgeprägte, absteigende Degeneration im Gebiete des Kommas und des hinteren äußeren Feldes bis zum zwölften Dorsalis zu erkennen (Fig. 8 Taf. II). Im Lumbal- und Sakralmark konnte man keine Schollen mehr wahrnehmen. Weigert-Präparate zeigten in der Höhe des siebenten Dorsalsegmentes eine sehr geringe Aufhellung in den Kommafeldern.

Am Weigert-Präparat aus der Höhe des dritten Lumbalis war festzustellen, daß das Rückenmark an dieser Stelle besonders linkerseits stark gequetscht war; nebenbei war eine geringe Lichtung in der linken Wurzeleintrittszone, an der dorsalen Peripherie und am Septum medianum zu beobachten.

[1]) Sektionsjournal des path. Instituts No. 436, 1903.

Die geringe Aufhellung am Septum konnte wegen der vorhandenen Komplikation nicht einwandsfrei als absteigende Degeneration gedeutet werden. Im großen Ganzen scheint der Degenerationsprozeß sich gerade in dem Stadium zu befinden, wo die Marchi-Färbung bereits zu spät und die Färbung nach Weigert noch zu früh kommt.

In technischer Hinsicht ergab sich nun folgendes:

Aus derselben Höhe des Rückenmarkes stammende, in Formol vorbehandelte osmierte Gefrierschnitte wurden in 70proz. und in 90proz. Alkohol gelegt. Nach eintägigem Verweilen darin zeigten die in 90proz. Alkohol eingelegten Schnitte viel weniger Schollen als diejenigen, welche in 70proz. Alkohol waren. Es mußte somit der 90proz. Alkohol einen beträchtlichen Teil der osmierten, fettähnlichen Substanz extrahiert haben. Dieselbe Tatsache hatte bereits Altmann[1] hinsichtlich der osmierten Ölsäure beobachtet und Nissl[17] bezüglich der osmierten Markscheidenzerfallsprodukte besonders hervorgehoben. Inwieweit auch durch 70proz. Alkohol osmierte Fettschollen extrahiert werden, konnte nicht genau festgestellt werden, da an in Formol vorbehandeltem Material die Markscheidenzerfallsprodukte durch Osmiumsäure nicht ohne weiteres geschwärzt werden und das einzige als Kontrollprobe anwendbare Verfahren — Reduktion des osmierten fettähnlichen Körpers durch Erwärmung — versagte. Es war somit zweitens festgestellt, daß die bei der Degeneration der Markscheiden auftretende fettähnliche Substanz sich nach Osmiumfärbung nur durch Alkohol, nicht aber durch Erwärmen reduzieren läßt wie viele andere derartige im menschlichen Organismus auftretenden Stoffe.

Daß aber auch 70proz. Alkohol mit der Zeit nicht geringe Mengen des osmierten Fettes extrahiert, ist daraus zu ersehen, daß er sich oft, nachdem die Stücke längere Zeit in ihm gelegen haben, schwärzlich färbt. Auf Grund dieser Tatsachen verlieren, wie Schmaus[21] und Nissl schon angedeutet haben, die Resultate der Marchischen Methode — so wie sie bisher allgemein angewendet wurde — nicht unwesentlich an Wert. Wenn nämlich durch eintägiges Verweilen in 90proz. Alkohol bereits Fett resp. die fettähnliche Substanz der Markscheiden gelöst wird, so geschieht dies um so sicherer durch sechs- bis

achttägiges Verweilen im Celloidin. Wollte man nun, um die Celloidineinbettung zu umgehen, nur in Formol vorbehandelte Gefrierschnitte osmieren, so gelangt man doch nicht zum Ziel, da die Schnitte notgedrungen zur Reduktion auf einige Zeit in Alkohol kommen müssen.

Es ist also hervorzuheben, daß von den bisher zur Beobachtung gelangten Marchi-Resultaten die positivsten die beweiskräftigsten sind, während ein negativer Ausfall gar nichts beweist. Ferner müssen, solange es uns nicht gelingt, ein alkoholfreies Einbettungsverfahren oder einen anderen die osmierten Markscheidenprodukte wohl reduzierenden, aber nicht lösenden Stoff zu finden, die Ergebnisse der Marchischen Färbung sehr vorsichtig beurteilt werden. Die besten Resultate erzielt man heute zweifellos mit dem von Nissl angegebenen Verfahren.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I und II.

Fig. 1. Vordere Ansicht des Rückenmarkes von Fall I nach Härtung des Präparates in Formol. Linkerseits verläuft die sechste vordere Cervicalwurzel über den Tumor.

Fig. 2—4. Hinterstrang der Cervicalsegmente V bis III von Fall I. Linkerseits im Burdachschen Strang scharf ausgeprägter Degenerationsstreifen, entsprechend der aufsteigenden Degeneration der sechsten linken hinteren Cervicalwurzel. (Weigert-Färbung).

Fig. 5—7. Hinterstrang des ersten bis dritten (inkl.) Dorsalsegmentes von Fall I. Der linkerseits im Burdachschen Strang gelegene lichte Streifen entspricht der absteigenden Degeneration der sechsten linken hinteren Cervicalwurzel. (Weigert-Färbung.)

Fig. 8. Hinterstrang des zwölften Dorsalsegmentes von Fall II. Beiderseits schwach ausgeprägte absteigende Degeneration im kommaförmigen und dorsalen Felde. (In Formol vorbehandelter osmierter Gefrierschnitt.)

Fig. 9 u. 10. Aufsteigende Degeneration in dem sechsten und fünften Cervicalsegment von Fall I infolge fast totaler Querschnittsläsion des siebenten und achten Cervicalsegmentes. (Marchi-Färbung.)

Fig. 11—23. Hinterstrang der Dorsalsegmente I bis VII, der Dorsalsegmente IX und XI, des I., III. und V. Lumbalsegmentes und des III. Sakralsegmentes von Fall I. Die schwarz tingierten Schollen stellen die absteigende Degeneration in diesen Gebieten infolge fast totaler Querschnittsunterbrechung in der Höhe des siebenten und achten Cervicalsegmentes dar. (Marchi-Färbung.)

Literatur.

1. Altmann, vgl. Abschnitt „Fett“ in der „Encyklopädie der mikroskopischen Technik“. Berlin-Wien 1903.
2. Bischoff, Kompressionsmyelitis des oberen Brustmarks. Wiener klin. Wochenschrift 1896.
3. Daxenberger, Über einen Fall von Kompression des Halsmarkes mit besonderer Berücksichtigung der sekundären absteigenden Degeneration. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde Bd. IV, 1893.
4. Déjerine et Spiller, Contribution à l'étude de la texture des cordons postérieure de la moëlle épinière. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 27 juillet 1895.
5. Déjerine et Theohari, Contribution à l'étude des fibres. Journal de physiol. et pathol. gén. 1899 Mars.
6. Déjerine et Thomas, Contribution à l'étude du trajet intramedullaire des racines postérieures dans la région cervicale et dorsale supérieure de la moëlle épinière. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 27 juin 1896.
7. Goldstein, Die Zusammensetzung der Hinterstränge. Breslau 1903. Inaug.-Dissert.
8. Gombault et Philippe, Note rélative à la signification de la sclérose descendante dans le cordon postérieur et aux rélations, qu'elle affecte avec le centre oval de Flechsig. Progrès médical 1894, No. 15. — Derselbe, Contributions à l'étude des l'ésions systématisées dans les cordons blancs de la moëlle épinière. Archiv. de Méd. expér. et d'Anat. pathol. Paris 1894, Bd. VI,3.
9. Hoche, Über sekundäre Degeneration speziell des Gowersschen Bündels nebst Bemerkungen über das Verhalten der Reflexe bei Kompression des Rückenmarks. Archiv für Psychiatrie 1896, Bd. 28. — Derselbe, Über Verlauf und Endigungsweise der Fasern des ovalen Hinterstrangfeldes im Lendenmark. Neurologisches Zentralblatt 1896, No. 4.
10. Homén, Pathologische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis des sogenannten Schultzeschen Kommafeldes in den Hintersträngen. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1901, Bd. 20.
11. Jacobsohn, Über Veränderungen im Rückenmark nach peripherischer Lähmung. Zeitschrift f. klin. Medizin 1899, Bd. 37.
12, Janischewskij, Über die absteigenden Bahnen in den Hintersträngen, Obozrenje psichjatrji 1899 (Russisch).
13. Lenhossék, Der feinere Bau des Nervensystems. Leipzig 1895.
14. Mayser, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Baues des Rückenmarks. Archiv für Psychiatrie 1877, Bd. 7.
15. Marburg, Die absteigenden Hinterstrangsbahnen. Jahrbücher für Psychiatrie u. Neurologie 1902. Separatabdruck.
16. Nageotte, Étude sur un cas de tabes uniradiculaire chez un paralytique général. Revue neurol. 1895 III.

17. Nissl, vgl. Abschnitt „Nervengewebe" in der „Encyklopädie der mikroskopischen Technik". Berlin-Wien 1903.
18. Petrén, Ein Fall von traumatischer Rückenmarksaffektion nebst einem Beitrag zur Kenntnis der sekundären Degeneration des Rückenmarks. Nord. med. Arkiv 1901, No. 24 u. Autoreferat in Neurol. Zentralbl. 1903, No. 2.
19. Redlich, Die Pathologie der tabischen Hinterstrangserkrankung. Jena 1897.
20. Schaffer, Über den Faserverlauf einzelner Lumbal- und Sakralwurzeln im Hinterstrang. Monatsschrift f. Psychiatr. u. Neurol. 1899, Bd. 5.
21. Schmaus, Über Fixationsbilder von Leberzellen im normalen Zustande und bei Arsenikvergiftung. Zentralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie 1903, Bd. 14.
22. Stewart, Degeneration following a traumatic lesion of the spinal cord, with an accourt of a tract in the cervical region. Brain 1901, 2 (Summer).
23. Zappert, Beiträge zur absteigenden Hinterstrangsdegeneration. Neurol. Zentralblatt 1898, No. 3.
24. Ziehen, Zentralnervensystem in Bardelebens Handbuch der Anatomie. I. Teil. Jena 1899.

II.

Über Alterssäbelscheidentrachea.

Von

Dr. M. Simmonds,

Prosektor am Allgemeinen Krankenhause Hamburg-St. Georg.

(Hierzu 7 Textfiguren.)

Während die Luftröhre jugendlicher Individuen fast durchweg eine zylindrische Gestalt aufweist, die nur in Länge und Weite je nach Geschlecht und Körperlänge Schwankungen unterworfen ist, begegnet man bei älteren Individuen, speziell bei alten Männern, öfter erheblichen Abweichungen von der normalen Form. Zwei Typen herrschen dabei vor, die abnorm weite und die abnorm enge Trachea.

Die erste Gruppe, die abnorm weite Trachea, zeichnet sich in der Regel durch das Fehlen stärkerer Verknöcherungsvorgänge an den Luftröhrenknorpeln aus; die Knorpel fallen

im Gegenteil oft durch ihre abnorme Weichheit auf. Die Ektasie der Trachea ist im wesentlichen veranlaßt durch eine starke Verbreiterung, unter Umständen sogar divertikelartige Ausbuchtungen des häutigen Abschnitts, und entsprechend der Dehnung der Pars membranosa flachen sich die Knorpelbogen ab.

Die Ursache dieser Tracheadeformität ist wohl in erster Linie in einer verminderten Widerstandsfähigkeit der häutigen Trachealwand zu suchen. Infolge von Atrophie der Muskelbündel und Rarefikation des elastischen Gewebes gibt die Membran dem beständig wirkenden intratrachealen Druck nach, verbreitert sich und buchtet sich vor. Es leuchtet ein, daß alles, was den intratrachealen Druck erhöht, also vor allem häufiges Husten, das Zustandekommen dieser Deformität fördert und so finden wir sie nicht selten auch im Gefolge chronischer Katarrhe der Luftwege.

Kürzlich hat Brosch[1]) eine derartige Ektasie der Trachea, die er bei einem an Apoplexie verstorbenen 63 jährigen Manne fand, als paralytisch aufgefaßt und auf eine Rekurrenslähmung zurückgeführt. Wie weit diese Hypothese für den zitierten Fall berechtigt war, will ich unerörtert lassen. Einer Verallgemeinerung dieser Theorie steht die Erfahrung entgegen, daß man oft genug derartigen Ektasien begegnet, ohne daß gleichzeitig irgend welche Erkrankungen des Nervensystems vorliegen.

Die zweite Gruppe der im Alter auftretenden Deformitäten umfaßt die abnorm engen Tracheen. Bereits vor neun Jahren[2]) habe ich darauf hingewiesen, daß bei alten Leuten, insbesondere bei alten Männern mit stark verknöcherter Luftröhre, bisweilen eine starke seitliche Einengung derselben in ihrem ganzen Verlauf angetroffen wird. Ich hatte vorgeschlagen, diese Deformität, obwohl nicht Greise allein von ihr betroffen sind, kurzweg als Alterssäbelscheidentrachea zu bezeichnen.

Zweifellos haben auch andere Anatomen diese Deformität öfter gesehen; über die Häufigkeit derselben, über das Vorkommen starker Stenosenbildung dabei, scheint man indes nicht

[1]) Über eine eigenartige Formveränderung der Trachea (Dilatatio paralytica). Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 68, S. 264.

[2]) Jahrbuch d. Hamb. Staatskrankenanstalten, Bd. V, S. 312. 1895.

genügend orientiert gewesen zu sein und so kommt es, daß man vergeblich in den Handbüchern der pathologischen Anatomie, ja selbst in den Spezialwerken über Erkrankungen der Luftröhre nach einer Bemerkung über diese Deformität sucht. Der Grund für das häufige Übersehen derselben am Sektionstisch ist wohl in erster Linie der üblichen Sektionstechnik zuzuschreiben. Wir klappen ja nach Aufschneiden die Luftröhre auseinander und sind dann nicht mehr in der Lage, die Gestalt derselben noch genau festzustellen. Will man sich, ohne eine Reihe von Querschnitten anzulegen und dadurch das Präparat zu zerstören, eine gute Vorstellung von der Formveränderung der Luftröhre verschaffen, so tut man in der Regel am besten, vor dem Aufschneiden der Trachea einen Gipsabguß derselben herzustellen. Bereits vor Jahren habe ich eine sehr einfache Methode für diesen Zweck empfohlen und sie seitdem an mehreren hundert Präparaten erprobt. Die von mir befolgte Technik ist kurz folgende:

Die Luftröhre wird mit einem möglichst langen Stück der Hauptbronchien der Leiche entnommen und sodann durch einen kräftigen Wasserstrahl von allem Schleiminhalt gesäubert. Nunmehr werden die Bronchialquerschnitte mit Korken verstopft, die man mit Stecknadeln fixiert. Die Trachea wird sodann an einem durch die Epiglottis gezogenen Bindfaden aufgehängt, ein weithalsiger Glastrichter durch die Glottis eingeführt und in diesen dann dünnflüssiger Gipsbrei gefüllt. Um die Bildung von Luftblasen zu verhindern, stößt man beim Abfließen des Breies oft mit einem dünnen Glasstab nach. Ist die Trachea gefüllt, so wird unter beständigem Nachgießen der Trichter allmählich gehoben, um auch den Raum oberhalb des Glottis auszugießen und bis zur Spitze des Kehldeckels zu füllen. Nach Beendigung des Gusses wird zur Sicherung ein Holzstäbchen der Länge nach eingestoßen. Der Gips trocknet rasch und schon nach 10—15 Minuten kann man die Trachea in gewohnter Weise aufschneiden und den Abguß entfernen.

An so gewonnenen Abgüssen kann man nun in vortrefflicher Weise die Eigentümlichkeiten der Alterssäbelscheidentrachea studieren. Man sieht, wie die Luftröhre eine seitliche Einengung erfahren hat, die bisweilen völlig einer Säbelscheide gleicht. Im Gegensatz zur Kropfsäbelscheidentrachea, von der ich zum Vergleich in Fig. 1 einen Abguß abbilde, beschränkt sich die Einengung nicht auf die Gegend der Schilddrüse, sondern erstreckt sich auf den ganzen Verlauf der Luftröhre bis herab zur Bifurkation.

In stark ausgebildeten Fällen zeigt sich vor allem ein auffallender Unterschied zwischen dem Quer- und Längsdurch-

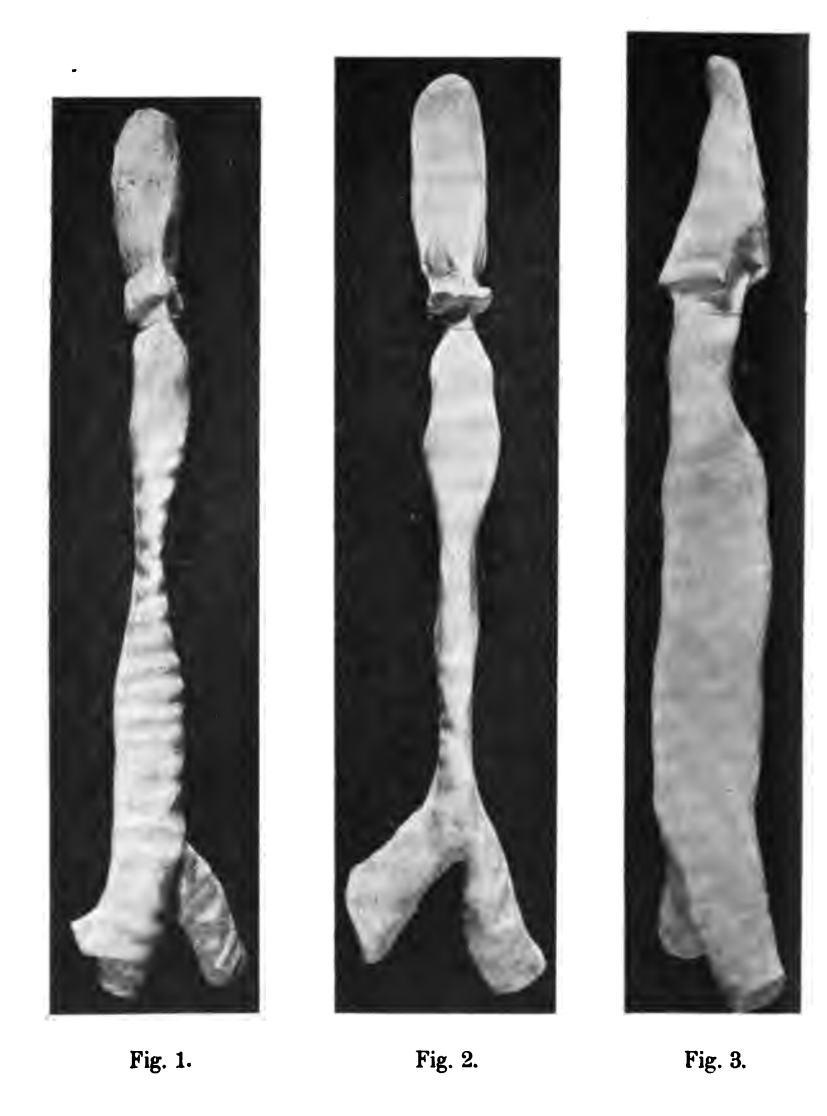


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3.

messer. Während der erstere stark reduziert erscheint, ist der letztere wesentlich verlängert und das Verhältnis der beiden Diameter kann bisweilen 1:5 betragen. Fig. 2 und 3 geben

den Abguß einer derartig verengten Luftröhre in Vorder- und Seitenansicht wieder. Hier betrug der Querdurchmesser stellenweise nur 0,5 cm, während der Tiefendurchmesser 2,5 cm maß.



Fig. 4. Fig. 5. Fig. 6.

So hochgradig ist nun die Einengung der Trachea in ihrem ganzen Verlaufe selten. Meistens wechselt die Weite in verschiedenen Höhen sehr, entweder derart, daß nach abwärts

hin das Rohr allmählich enger wird, wie das der in Fig. 4 wiedergegebene Abguß zeigt, oder es wechseln in verschiedenen Höhen in unregelmäßiger Weise engere und weitere Abschnitte miteinander ab. Der in Fig. 5 abgebildete Ausguß einer derartigen Trachea zeigt, wie dabei scharfe Kanten, verschiedene Ausbuchtungen und unregelmäßige Eindrücke zu ganz bizarren Formen führen können.

An demselben Ausguß ist noch eines zu konstatieren, daß nämlich bei der Alterssäbelscheidentrachea die Einwirkung der Thyreoidea sich geltend machen kann. Öfter bin ich derartigen allgemein verengten Luftröhren alter Leute begegnet, an welchen eine gleichzeitig vorhandene Struma einen stärkeren Eindruck dicht unter dem Kehlkopf hervorgerufen hatte. Im Gegensatz zu den weichen Tracheen alter Leute, die in der Regel unterhalb einer Strumakompression eine Erweiterung des Rohres aufweisen, war in derartigen Fällen eine Ektasie nicht vorhanden. Neben der Abplattung der Knorpelbogen zeigt sich bisweilen auch eine seitliche Ausbiegung der hinteren Knorpelenden und es bekommt auf diese Weise der Querschnitt der Luftröhre die Gestalt einer schmalen Lyra. Eine derartige Auswärtsdrehung der freien Knorpelenden war an dem Ausguß, den Fig. 6 wiedergibt, besonders stark ausgeprägt.

An demselben Ausguß ist eine weitere Eigentümlichkeit mancher Alterssäbelscheidentracheen erkennbar, nämlich eine mäßige Torsion der ganzen Luftröhre. Gelegentlich habe ich als Ursache solcher Torsion die Einwirkung von Tumoren, Aneurysmen, intrathoracischen Strumen nachweisen können und auch derartige Abgüsse früher abgebildet[1]), in vielen Fällen hingegen läßt sich eine Erklärung für die Erscheinung nicht finden.

Wie aber auch immer die Gestalt der Alterssäbelscheidentracheen beschaffen ist, alle zeichnen sich dadurch aus, daß eine ausgedehnte Verknöcherung der Trachealknorpel stattgefunden hat. Nun kommen ja derartige stärkere Ossifikationsvorgänge bei weitem am häufigsten im höheren Alter und beim männlichen Geschlecht vor und damit erklärt sich

[1]) l. c. Abbildung 4 und 11.

ohne weiteres, weshalb jene Deformität sich fast ausschließlich bei älteren Männern findet.

Unter 61 mit Alterssäbelscheidentrachea behafteten Individuen gehörten 58 dem männlichen, nur 3 dem weiblichen Geschlecht an. Dem Alter nach gruppierten sie sich folgendermaßen. Es standen im Alter von

48—50	Jahren	2
51—60	„	17
61—70	„	21
71—80	„	19
81—90	„	2

Im Verhältnis zu der Zahl der in den betreffenden Altersklassen verstorbenen Individuen wächst demnach deutlich die Häufigkeit der Deformität, welche überhaupt erst nach dem fünften Dezennium aufzutreten pflegt. Das war für mich auch die Veranlassung, die Bezeichnung senile oder Alterssäbelscheidentrachea zu wählen, obwohl sie ja nicht ausschließlich das Senium betrifft.

Mit der Tatsache, daß diese Trachealverengerung nur bei starker Verknöcherung der Luftröhrenknorpel angetroffen wird, ist der wichtigste Punkt in der Ätiologie jener Deformität berührt. Es wird weiter zu erörtern sein, wie der Zusammenhang zwischen der Ossifikation und der Stenosenbildung zu deuten ist.

Bei der Beantwortung dieser Frage ist zweierlei zu berücksichtigen, erstens die Veränderungen, die das Knorpelgewebe bei der Verknöcherung erfährt und zweitens die Lokalisation der Ossifikationsherde in den Trachealknorpeln.

In einer oft zitierten Arbeit von Patenko[1]) findet sich die Angabe, daß Verknöcherungsvorgänge an den Trachealringen selten seien und nie vor dem 60. Jahre vorkommen, daß es sich auch dann nur um einfache Kalkablagerungen. nicht um Verknöcherungen handle. Das ist beides unrichtig. Tracheaverknöcherungen sind ein häufiges Vorkommnis, und wenn man gar regelmäßig mikroskopisch die Knorpel untersucht, wird man recht oft auch dann noch, wenn man mit

[1]) Der Kehlkopf in gericht. med. Beziehung. Viertelj. f. ger. Med. 1884. Bd. 41, S. 214.

unbewaffnetem Auge nichts findet, Ossifikationsvorgänge antreffen. Dabei handelt es sich keineswegs etwa um einfache Kalkablagerungen, sondern um echten Knochen, zuweilen mit schöner Markraumbildung. Das ist wohl allgemein bekannt.

Schwieriger ist der Nachweis der Veränderungen, die der Ossifikation vorausgehen, da meist verknöchertes und normales Knorpelgewebe unvermittelt aneinander grenzen. An manchen Stellen kann man indes deutlich wahrnehmen, daß an den der Verknöcherung noch nicht verfallenen Abschnitten solcher Trachealknorpel degenerative Vorgänge verschiedener Art, Schwund der Zellkerne, Körnung und Streifung des Grundgewebes, Verwischung der Zellgrenzen, endlich Hohlraumbildungen aufgetreten sind. Es ist wohl vorauszusetzen, daß in diesem Stadium die Widerstandskraft der betroffenen Knorpelabschnitte eine Einbuße erleidet und jetzt eher dem von der Umgebung auf sie einwirkenden Druck nachgeben wird, als unter normalen Verhältnissen.

Daß aber diese Druckwirkung grade zur Bildung säbelscheidenförmiger Einengungen führen kann, erklärt sich leicht aus der Lokalisation der ersten Veränderungen am Knorpel. Wenn man in großer Zahl ossifizierte Tracheen untersucht, wird man eine große Gesetzmäßigkeit in der Anordnung der Knochenbildung finden. Fast ausnahmslos beginnt der Prozeß in den periphersten Schichten des Knorpelringes und beschränkt sich in der Regel ganz auf diese Zone. Wichtiger ist aber dann noch die zweite Erfahrung, daß stets der Prozeß am vordersten Abschnitt des Trachealringes beginnt und entweder sich auf diese Partie beschränkt oder jedenfalls hier bei größerer Extensität am stärksten entwickelt ist.

Will man sich über Anordnung und Ausdehnung der Ossifikation im Knorpel ein exaktes Bild verschaffen, ohne zahlreiche Serienschnitte anzulegen, so empfiehlt sich vor allem die Anwendung des Röntgenverfahrens. In schöner Weise erkennt man an solchen Aufnahmen den Ort der Knochenbildung, die Dicke und Länge der Knochenspangen, ja in vielen Fällen auch deutlich die Markraumbildung im Knochen. In Fig. 7 gebe ich eine Skizze der Röntgenbilder von acht aus verschiedenen Alterssäbelscheidentracheen stammenden Knorpeln.

Die schwarzen Herde entsprechen dabei den ossifizierten Abschnitten. Man sieht, wie die Verknöcherungen immer den vorderen Bogen bevorzugen.

Berücksichtigt man die beiden besprochenen Tatsachen, einmal, daß der Knorpel vor Ausbildung der Verknöcherung ein Stadium geringerer Resistenz durchmacht, zweitens, daß der Verknöcherungsprozeß regelmäßig den vorderen Bogen der

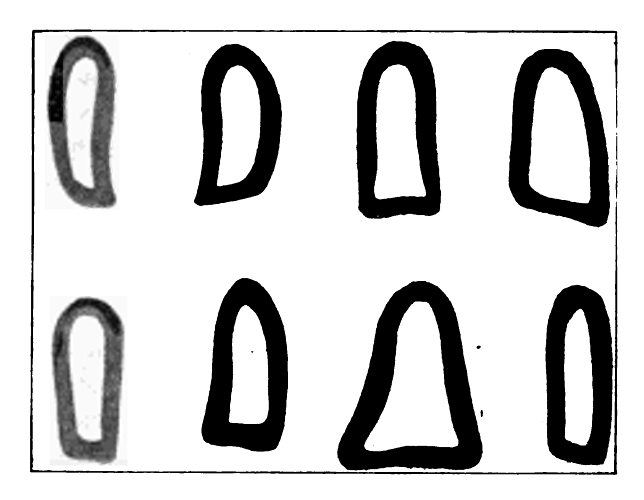


Fig. 7.

Trachealringe bevorzugt, so ist es begreiflich, daß der ossifizierende Knorpel hier zuerst einknickt infolge des von den Nachbarorganen auf ihn einwirkenden Druckes, und daß jetzt die Ringform in eine ovale, endlich eine säbelscheidenförmige übergehen kann. Als unterstützendes Moment kommt weiter hinzu, daß ja der vordere Bogen des Trachealringes überhaupt den schwächsten Punkt desselben darstellt, da hier allein ein stützender Gegenbogen fehlt. Ist der Knorpel aber in dem der Ossifikation vorausgehenden Stadium eingedrückt worden, so wird späterhin durch die nachfolgende Verknöcherung die Deformität dauernd fixiert. Nicht die Verknöcherung selbst ist also Schuld an der Deformierung, sondern die vorangehende Degeneration des Knorpelgewebes.

Die großen Verschiedenheiten, welche wir bei Betrachtung der Alterssäbelscheidentracheen antreffen, die unregelmäßige Aus-

breitung des Prozesses an manchen Luftröhren mag mit der verschiedenartigen Intensität des Knorpeldegenerationsprozesses und den zeitlichen Verschiedenheiten jenes Vorganges in Verbindung stehen. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, weshalb in anderen Fällen wieder, trotz ausgebreiteter Ossifikation die seitliche Einengung der Luftröhre überhaupt ausbleibt. Es ist möglich, daß hier die der Verknöcherung vorausgehenden Knorpelveränderungen weniger die Festigkeit der Ringe beeinträchtigt hatten oder rascher verliefen, daß die von der Umgebung ausgeübte Druckwirkung eine geringere gewesen war, oder daß endlich ein dauernd erhöhter intrachealer Druck genügt hatte, um eine Einschränkung des Lumens zu verhindern.

Neben der starken Einengung finden sich an den Alterssäbelscheidentracheen in großer Regelmäßigkeit die Zeichen eines chronischen Katarrhs. Die Schleimhaut ist stärker vaskularisiert, oft verdickt, mit zähem Schleim besetzt. Die Schleimdrüsen sind stärker entwickelt, ihre Bläschen und Ausführungsgänge erweitert. Besonders auffallend ist aber vor allem das Verhalten der Lungen, die fast immer das Bild eines mehr oder minder ausgeprägten Emphysems zeigen. Unter meinen 61 Fällen findet sich 44 mal Lungenemphysem notiert und darunter sind 12 Beobachtungen, in welchen das Emphysem auch im Leben die hervorstechendste Veränderung gewesen und von den behandelnden Ärzten auch als Todesursache aufgefaßt worden war.

Die Erklärung für dieses häufige Zusammentreffen von chronischen Katarrhen der Luftwege und Emphysem der Lungen mit der Bildung der Alterssäbelscheidentrachea ist meines Erachtens naheliegend. So starke Verengerungen der Luftröhre, wie sie an vielen unserer Ausgüsse erkennbar sind, müssen notwendigerweise zu Atemhindernissen und zu Sekretstauungen Veranlassung geben und auf diese Weise zu Katarrhen und Emphysem führen. Dazu kommt noch der circulus vituosus hinzu, daß infolge des Katarrhs und der vermehrten Absonderung zähen Schleims die Stenose durch Sekretanhäufung noch weiter erhöht wird und eine schädlichere Wirkung entfalten kann. Man geht daher, meiner Ansicht nach, nicht irre, wenn

man das Emphysem dieser Patienten im wesentlichen als eine Folge der primären Trachealstenose auffaßt.

Bei Gelegenheit meines Vortrages in der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (Juni 1904) wurde nun die Frage aufgeworfen, ob nicht auch umgekehrt die chronischen Katarrhe und das Emphysem zu einer verstärkten Ossifikation des Trachealrohrs und so zur Stenosierung derselben geführt haben konnten. Das ist zweifellos für manche der Fälle und bis zu einem gewissen Grade zuzugeben. Chronische Katarrhe werden, wie Reize aller Art, fördernd auf die Verknöcherung der Knorpel wirken und so auch in der Ätiologie der Alterssäbelscheidentrachea eine Rolle spielen. Die Erfahrung indes, daß zahlreiche durch andere Schädlichkeiten entstandene Fälle von Emphysem — so die beim weiblichen Geschlecht beobachteten, die nach Bronchialasthma auftretenden usw. — nicht zu einer ausgedehnten Trachealverknöcherung und Einengung führen, vor allem die Tatsache, daß gar nicht selten als Folge eines idiopathischen Emphysems der Lungen bei alten Leuten eine starke Erweiterung der nicht verknöcherten Luftröhre sich einstellt, hält mich von der Auffassung ab, daß die Einengung der Trachea in meinen Fällen durch das Emphysem und den chronischen Katarrh veranlaßt war.

Faßt man aber mit mir das Emphysem als die sekundäre Veränderung, als die Folge der Alterssäbelscheidentrachea auf, so gewinnt diese Deformität in ätiologischer Beziehung eine Bedeutung. Sie ist dann nicht mehr als anatomische Kuriosität zu betrachten, sondern verdient auch die Beachtung des Klinikers. Am Krankenbett kann ihre Kenntnis gelegentlich von Wert sein, wenn es sich um die Deutung von Fällen handelt, wo neben einem nachgewiesen Emphysem auffallende Atemstörungen und Zeichen einer unaufgeklärten Trachealstenose sich zeigen. Sehr instruktiv war in dieser Hinsicht meine Beobachtung No. 24. Der Patient, ein 59jähriger Mann, hatte ohne nachweisbare Ursache mehrere Jahre an den Erscheinungen starken Emphysems und chronischer Bronchitis gelitten. In den letzten Lebenswochen waren hydropische Ergüsse der Körperhöhlen und Hautödeme sowie eine ganz auffallende Cyanose hinzugetreten und man hatte an eine Kompression

der Luftwege durch einen intrathoracischen Tumor gedacht. Erst die Sektion klärte den Zusammenhang auf. Ich fand die Lungen, besonders im Bereich der Oberlappen, sehr stark emphysematös gedunsen, die Schleimhaut der Luftwege war lebhaft injiciert, geschwollen und mit zähem Sekret bedeckt. Am Herzen und den Bauchorganen fanden sich nur die üblichen Stauungserscheinungen. Dagegen fiel sofort auf, daß die Trachea in ihrem ganzen Verlauf, ganz besonders aber im unteren Drittel hochgradig abgeplattet war, so daß das Lumen des Rohrs sehr stark eingeengt erschien. Das reichliche zähe Sekret hatte die Stenosenbildung weiter verschlimmert.

Die Diagnose der Alterssäbelscheidentrachea ist durch Palpation nicht zu stellen. Ich habe mich vielfach bei Versuchen an Leichen davon überzeugt, daß es nicht gelingt, die Deformität von außen her mit Sicherheit festzustellen. Eher dürfte es gelingen, mit Hilfe des Kehlkopfspiegels einen Einblick in die tieferen Abschnitte der Trachea zu erhalten und durch Nachweis einer nicht auf einen Abschnitt der Luftröhre beschränkten, sondern einer allgemeinen seitlichen Einengung die Diagnose zu stellen.

Bei der Sektion derartiger Fälle rate ich dringend von der üblichen Sektionstechnik abzusehen und die Trachea entweder in Querschnitte zu zerlegen oder, was eine weit bessere Übersicht gewährt, vor Eröffnung der Luftröhre einen Gipsabguß nach der von mir angegebenen Methode anzufertigen.

Die folgende Liste enthält eine kurze Übersicht der von mir mit Hilfe von Gipsabgüssen untersuchten Fälle. Ich habe außer diesen noch manche andere gesehen, indes infolge unzweckmäßiger Eröffnung, nicht genauer bestimmen können und daher nicht angeführt.

Beobachtungen.

1.	59 jähriger Mann	†	Gangräna senilis	—	Emphysem
2.	77 „ „	†	Atheromatose	—	
3.	56 „ „	†	Apoplexie	—	
4.	61 „ „	†	Carcinoma duodeni	—	Emphysem
5.	79 „ „	†	Apoplexie	—	
6.	62 „ „	†	Pyelonephritis	—	

7.	52jähriger	Mann	† Phlegmone	—	
8.	69	„	„	† Pneumonie	—
9.	75	„	„	† Apoplexie	— Emphysem
10.	71	„	„	† Carcinoma pancreatis	— Emphysem
11.	80	„	„	† Atheromatose	— Struma
12.	70	„	„	† Hernia incarc.	— Emphysem
13.	68	„	„	† Emphysem	—
14.	72	„	„	† Emphysem	—
15.	58	„	„	† Pneumonie	—
16.	70	„	„	† Cirrhose	— Emphysem
17.	64	„	„	† Tetanus	— Emphysem
18.	55	jährige	Frau	† Schrumpfniere	— Emphysem
19.	74	jähriger	Mann	† Phthisis	—
20.	77	„	„	† Leukämie	— Emphysem
21.	58	„	„	† Carcinoma malae	— Emphysem
					Struma intrathoracica
22.	51	„	„	† Pneumonie	— Emphysem
23.	59	„	„	† Emphysem	—
24.	49	„	„	† Aneurysma aortae	—
25.	61	„	„	† Myocarditis	—
26.	68	„	„	† Apoplexie	— Emphysem
27.	72	„	„	† Emphysem	—
28.	72	„	„	† Apoplexie	—
29.	67	„	„	† Empyema	—
30.	65	„	„	† Pneumonie	— Emphysem
31.	71	„	„	† Emphysem	— Struma
32.	67	„	„	† Emphysem	—
33.	59	„	„	† Pneumonie	—
34.	66	jährige	Frau	† Emphysem	—
35.	58	jähriger	Mann	† Emphysem	—
36.	48	„	„	† Carcinoma oesophagi	— Emphysem
37.	60	„	„	† Carcinoma ventriculi	—
38.	73	„	„	† Emphysem	—
39.	63	„	„	† Apoplexie	— Emphysem
40.	57	„	„	† Diabetes	— Emphysem
41.	57	„	„	† Nephritis chronice	—
42.	60	„	„	† Emphysem	—
43.	64	„	„	† Emphysem	—
44.	75	„	„	† Apoplexie	—
45.	60	„	„	† Carcinoma oesaphagi	— Emphysem
46.	52	„	„	† Hernia incarcerata	— Emphysem
47.	69	„	„	† Nephritis chronica	— Emphysem
48.	61	„	„	† Diabetes	— Emphysem
49.	86	„	„	† Pericardit. tuberculosa	— Emphysem
50.	57	„	„	† Emphysem	—

51.	65 jähriger Mann	† Carcinoma prostatae	— Emphysem
52.	50 „ „	† Colitis	— Emphysem
53.	71 „ „	† Karbunkel	— Emphysem
54.	65 „ „	† Apoplexie	— Emphysem
55.	75 „ „	† Hernia incarcerata	— Emphysem
56.	77 „ „	† Cholelithiases	— Emphysem
57.	55 „ „	† Erysipel	— Emphysem
58.	51 „ „	† Delirium	— Emphysem
59.	73 „ „	† Pneumonie	— Emphysem
60.	68 jährige Frau	† Degeneratio cordis	— Emphysem
61.	75 jähriger Mann	† Carcinoma recti	— Emphysem

Aus der vorstehenden Liste geht hervor, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Trachealstenose nur als zufälliger Nebenbefund angetroffen wurde und intra vitam keine erheblichen Störungen veranlaßt hatte. Nur in den 12 Fällen, in welchen im Krankheitsbilde das Emphysem im Vordergrunde stand, war eine chronische Erkrankung der Luftwege diagnostiziert worden. Das häufige Zusammentreffen mit Atheromatose und verwandten Störungen dürfte, da es sich ausschließlich um ältere Individuen handelte, nicht auffallen. Endlich ist noch auf jene Fälle hinzuweisen, wo Strumen (No. 11, 21, 31) oder Aortenaneurysma (No. 24) durch Kompression zu einer weiteren Deformierung der Luftröhre beigetragen hatten.

III.
Über experimentelle Erzeugung von Lymphocytenexsudaten.

Von

Dr. Fr. Pröscher.

(Hierzu 1 Textfigur.)

Die Ehrlichsche[1]) Lehre von der Unbeweglichkeit und Emigrationsunfähigkeit der Lymphocyten ist in den letzten Jahren durch die Untersuchungen von Naegeli,[2]) Pappen-

[1]) Ehrlich und Lazerus, Die Anämie.
[2]) Naegeli, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 67.

heim,[1]) Hirschfeld,[2]) A. Wolff,[3]) Jolly[4]) und Maximow[5]) und mir[6]) erschüttert worden.

Naegeli und Pappenheim sprachen sich zuerst auf Grund klinischer Beobachtungen an Typhus- und Malariakranken zugunsten einer aktiven Lymphocytose aus.

Hirschfeld hat zuerst mittels der Methode von Deetjen nachgewiesen, daß die Lymphocyten amöboide Beweglichkeit besitzen, eine Eigenschaft, welche nicht unbedingt Emigrationsfähigkeit voraussetzt.

A. Wolff, der in einem pleuritischen Exsudat Mastzellen und Lymphocyten fand, kam zu dem Schluß, „daß ein chemotaktisches Agens gleichzeitig Mastzellen und Lymphocyten zur Auswanderung veranlaßte".

Jolly und Maximow kommen auf Grund experimenteller Erfahrungen, ebenso wie Hirschfeld, zu dem Resultat, daß die Lymphocyten amöboide Beweglichkeit besitzen und emigrationsfähig sind, während Wasslow und Sepp[7]) dies bestreiten. Die beiden letzteren Autoren sind der Meinung, daß die von Hirschfeld, Maximow und Jolly beobachtete Beweglichkeit, auf abnorme Reizung zurückzuführen, da das Blut durchaus nicht dem Einfluß indifferenter Ingredentien unterworfen worden sei. Sie geben nur zu, daß die Lymphocyten unter normalen Verhältnissen geringe Konfigurationsveränderungen zeigen, aber nicht lokomobil sind. Dem gegenüber muß ich aber mit Hirschfeld betonen, daß für die amöboide Beweglichkeit und Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten so viele, speziell pathologische Tatsachen sprechen, daß die Einwendungen von Wasslow und Sepp vollkommen hinfällig werden, zumal eine Untersuchung des Blutes unter völlig normalen vitalen Verhältnissen zur Zeit wegen Mangels geeigneter Methoden unmöglich ist.

Ferner konnte Almkvist,[8]) durch intraperitonäale Ein-

[1]) Pappenheim, Dieses Archiv, Bd. 164, 1901, S. 72.
[2]) H. Hirschfeld, Berl. klin. Woch. Bd. 38, 1901, S. 1019.
[3]) A. Wolff, Münch. Mediz. Woch. 1902, Nr. 6.
[4]) Jolly, Archives de med. experiment 1903.
[5]) Maximow, Zieglers Beiträge, 5. Supplement-Heft 1902.
[6]) Fr. Pröscher, Folia Haematologica, Bd. I, Nr. 10, 1904.
[7]) Wasslow und Sepp, Dieses Archiv 1904.
[8]) Almkvist, Dieses Archiv 1902.

spritzung von Diphtherie- und Pseudodiphteriebazillen bei Meerschweinchen ein Exsudat erzeugen, das neben zahlreichen polynucleären Zellen auch spärliche typische Lymphocyten enthielt. Almkvist schreibt: „Wenn man die Schnelligkeit bedenkt, mit welcher also die Lymphocyten in die Bauchhöhle bei diesen Experimenten treten (schon nach etwa 20—40 Minuten), so ist es unmöglich, diese Zellen als lymphocytoide Zellen, d. h. durch Proliferation aus den fixen Zellen des Peritonäums hervorgegangene Zellen, zu betrachten. Sie müssen also ausgewanderte hämatogene Zellen sein"; und weiter: „Mir scheint also, daß diese Experimente sich nicht anders erklären lassen als durch die Annahme chemotaktischer Eigenschaften und aktiver Emigrationsfähigkeit sowohl der Lymphocyten als der uninucleären und multiuncleären Leukocyten". Daß die Lymphocyten in funktionell chemotaktischer Beziehung sich ebenso verhalten wie die granulierten Leukocyten, habe ich experimentell beim Frosch[1]) nachgewiesen.

Der Frosch reagiert nach Einführung der verschiedensten pathogenen Bakterien sowie deren Toxine mit einer ausgesprochenen typischen Lymphocytose. Ferner konnte ich bei Fröschen typischen Lymphocyteneiter erzeugen. Die Lymphocyten des Frosches sind ebenso wie die neutrophilen Leukocyten des Warmblüters zur Phagocytose fähig. Hiermit dürfte der endgültige exakte Beweis erbracht sein, daß die Lymphocyten in jeder Beziehung den körnchenführenden höher differenzierten Zellen gleichzustellen sind.

Die Lymphocyten der Warmblüter folgen eben größtenteils anderen chemotaktischen Reizen wie die granulierten Zellen. und diesem Umstande ist es bis jetzt nur zu verdanken gewesen, daß es experimentell nur selten gelang, typische Lymphocyten zu erzeugen, wie z. B. durch Tuberkulininjektion (Grawitz).[2])

[1]) Fr. Pröscher, a. a. O.

[2]) Mit dem alten wie mit dem neuen Tuberkulin gelingt es nicht, Lymphocytose zu erzeugen, da das Tuberculoprotein in zu geringer Menge darin gelöst ist. Die nach Tuberkulininjektion beim Menschen beobachtete Lymphocytose ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen. daß infolge der entzündlichen Reaktion des tuberkulösen Gewebes

Hätte man systematisch mit niederen Wirbeltieren[1]) experimentiert, bei denen fast ausschließlich Lymphocyten die Hauptmasse der farblosen Blutkörperchen ausmachen und die höher differenzierten körnchenführenden Zellen nur äußerst spärlich vorkommen und nach Einführung von leukotaktischen Stoffen das Blut genau farbenanalytisch studiert, dann wäre man wohl früher zu der Erkenntnis gekommen, daß die Lymphocyten chemotaktisch reizbar sind.

Die Lymphocyten, die uninucleären, körnchenfreien Zellen repräsentieren den Urtypus der roten wie der weißen Blutkörperchen. Je höher wir in der Tierreihe emporsteigen, desto mehr werden die Lymphocyten differenziert, gehen in die körnchenführenden Zellen über, die dann die Funktion der Lymphocyten übernehmen. Die Lymphocyten treten bei den hochorganisierten Warmblütern fast ganz in den Hintergrund und werden durch die granulierten Zellen ersetzt.

Während also bei den niederen Wirbeltieren wie Fröschen und Fischen[2]) die Lymphocyten denselben chemotaktischen Reizen (Bakterienproteine und Toxine) folgen, wie die neutrophilen Zellen des Warmblüters, folgen die Lymphocyten der letzteren andern, bis jetzt zum größten Teil noch völlig unbekannten chemotaktischen Agentien. Die Lymphocyten der Warmblüter gleichen in ihren morphologischen wie tinktoriellen Eigenschaften vollkommen denen der niederen Wirbeltiere, haben aber ihren Chemotropismus geändert.

Eine weitere Frage, die uns hier beschäftigen muß, ist die der Herkunft der emigrierten Lymphocyten.

Seitdem Cohnheim die Emigrationsfähigkeit der weißen Blutkörperchen experimentell erwiesen hatte und der einseitigen Anschauung huldigte, daß nur die ausgewanderten Blutleukocyten an der Eiterbildung beteiligt seien, hat sich ein langer Kampf entsponnen, der die alte Virchowsche Lehre, daß auch

mehr oder minder große Mengen von Tuberculoprotein resorbiert werden und bei genügender Konzentration Lymphocytose bedingen.

[1]) So hat der Frosch z. B. vorwiegend Lymphocyten, wenige polynucleäre granulationslose Zellen, spärliche Eosinophile und Mastzellen.

[2]) Fische reagieren ebenso wie Frösche nach Einführung pathogener Mikroorganismen mit einer ausgesprochenen Lymphocytose.

die fixen Gewebszellen an der Entzündung beteiligt seien, in etwas modifizierter Form wieder zu Ansehen brachte.

Vor allem sind es die Arbeiten von Marchand,[1]) Hammerl,[2]) von Büngner,[3]) Borst,[4]) die die Rolle der hämatogenen wie histogenen Rundzellen bei der Entzündung eingehend untersuchten.

Marchand konnte in den ersten Stadien der Entzündung feststellen, daß die Blutleukocyten und zwar die multinucleären nach dem Locus laesionis hin auswandern und den Kampf mit der betreffenden Noxe aufnehmen. Dauert der akute Entzündungsreiz nicht fort, dann zerfallen diese Zellen sehr raseh nekrobiotisch.

Mit beginnender Granulation des umgebenden Gewebes wandern wahrscheinlich uninucleäre histogene, nicht hämatogene Wanderzellen hinzu, die nicht wie die Blutleukocyten zugrunde gehen, sondern sich in spindlige Bindegewebszellen umwandeln. Marchand nennt die ersteren Zellen leukocytäre, die letzteren leukocytoide Wanderzellen. Die beiden Zellarten können in Schnittpräparaten nicht mit Sicherheit auseinandergehalten werden, da die histologischen Schnitt- und Färbemethoden sowohl die morphologischen wie tinktoriellen Eigenschaften, die für die Klassifizierung der Zellen unumgänglich notwendig sind, meist vollkommen verändern. Es ist daher auf diesem Wege fast unmöglich, zu entscheiden, ob die uninucleären Zellen aus dem Blute oder von den fixen Gewebszellen geliefert werden.

Pappenheim[5]) hat daher zuerst Sekrete chronischer Eiterungen nach der hämatologischen Deckglasmethode untersucht,

[1]) Marchand, Beiträge zur patholog. Anatomie und allg. Pathologie, Bd. 4, 1889, Verhandlungen des 10. internationalen med. Kongresses zu Berlin, Bd. 2 Abt. 3, 1890, Sitzungsbericht der Gesellschaft zur Beförderung der Naturwissenschaften zu Marburg 1897, No. 3 u. 6, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, Düsseldorf 1, Berlin 1899, Marchand, Prozeß der Wundheilung, Deutsche Chirurgie 1901.

[2]) Hammerl, Beiträge zur patholog. Anatomie u. allg. Pathologie 1896.

[3]) v. Büngner, Beiträge zur patholog. Anatomie u. allg. Pathologie, Bd. 19, 1896.

[4]) Borst, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. II. München 1899.

[5]) Pappenheim, Dieses Archiv Bd. 164, 1901.

welche die tinktoriellen Verhältnisse der Leukocyten vollkommen intakt läßt, und sein Augenmerk auf die uninucleären Zellen gerichtet.

Er untersuchte vornehmlich das gonorrhoische Urethralsekret in fast allen Stadien der Erkrankung und konnte mittels der Methylgrün-Pyroninfärbung, speziell im chronischen Stadium, zahlreiche große und kleine uninucleäre Zellen von lymphocytärem Charakter nachweisen.

Pappenheim mußte aber auch in diesem Falle die Frage nach der Herkunft der uninucleären Zellen, ob hämatogener oder histogener Abstammung, offen lassen.

Wenn auch gewisse Gründe, wie z. B. das vermehrte Auftreten der uninucleären Zellen gegen Ende des eitrigen Prozesses mit Eintritt der Gewebsregeneration gegen die hämatogene Abstammung der Lymphocyten sprach, so fehlten doch Übergangsformen von fixen Gewebszellen zu uninucleären Zellen.

Daß die Lymphocyten auf chemische Reize hin auswandern können, habe ich sicher erwiesen, und ist es nicht ausgeschlossen, daß auch bei chronischen Eiterungen, die sich hauptsächlich durch den Gehalt an uninucleären Zellen auszeichnen, die Lymphocyten hämatogener Abstammung sind. Anderseits ist es aber von Interesse, mit vollkommener Sicherheit festzustellen, daß die Lymphocyten auch histogener Natur sein können.

Diese Lücke der Beweisführung, daß die Lymphocyten mit Sicherheit auch aus den fixen Gewebszellen gebildet werden, habe ich durch experimentelle Versuche überbrückt, indem es mir gelungen ist, Übergänge von Endothelien zu uninucleären Zellen festzustellen. Im Verlauf meiner Untersuchungen über die Immunität gegen Tuberkulose,[1]) über die ich bereits kurze Mitteilung gemacht habe, habe ich in dem von mir aus Tuberkelbazillen gewonnenen intracellulären Gift[2]) einen Körper gefunden, der bei intraperitonäaler Einverleibung bei Meerschweinchen vollkommen typische, fast ausschließlich aus Lymphocyten bestehende Exsudate erzeugt.

[1]) Fr. Pröscher, Folia haematologica 1904, No. 3.

[2]) Die Gewinnung des intracellulären Tuberculoproteins soll später genauer beschrieben werden. Interessenten stehen Giftproben zur Nachprüfung meiner Experimente zur Verfügung.

Mit Hilfe der hämatologischen Deckglasmethode und der für Lymphocyten spezifischen Methylgrün-Pyroninfärbung habe ich Übergänge von Endothelien zu Lymphocyten feststellen können.

Im folgenden sollen zwei meiner Versuche mitgeteilt werden.

Das intracelluläre Tuberculotoxin, das sowohl aus Warmblüter- wie aus Kaltblütertuberkelbazillen (Blindschleichentuberkulose) gewonnen, wurde in 0,85 proz. Kochsalzlösung zu einer dünnen Emulsion aufgeschwemmt und Meerschweinchen intraperitonäal injiziert. Nur das in feiner Suspension und nicht in Lösung gebrachte Toxin erzeugt ein reichliches Lymphocytenexsudat mit Übergangsformen von Endothelien zu Lymphocyten. Mit dem gelösten Toxin kann man ebenfalls Exsudate erzeugen; dieselben enthalten aber nur sehr wenige, fast ausschließlich kleine, fertig ausgebildete Lymphocyten [mit stark basophilem Protoplasma], die wahrscheinlich nicht histogener, sondern hämatogener Abkunft sind, aber ohne Übergangsformen von Endothelien zu Lymphocyten.

1. Meerschweinchen schwarz, bekommt am 19. III. 04 3½ p. m. 1 ccm Tuberculotoxinemulsion [aus Warmblütertuberkelbazillen gewonnen] intraperitonäal. Um 4½ Uhr wird dem Tier mittels Glaskapillaren Bauchhöhlenexsudat entnommen, dasselbe auf Deckgläser ausgebreitet, auf dem Kupferblech fixiert und mit Methylgrün-Pyronin gefärbt.

Das Exsudat stellt eine serös getrübte Flüssigkeit dar, die mikroskopisch aus einer enormen Menge von kleinen Lymphocyten besteht und nur vereinzelte polynucleäre Zellen enthält.

Wenn die Flüssigkeit makroskopisch pyoid wäre, könnte man von Lymphocyteneiter sprechen.

Der schmale Protoplasmarand ist nach einer Stunde schwach basophil (siehe Abbildung, Fig. c), so daß es sich sicher um intakte Zellen, nicht um artifizielle freie Kerne handelt, zumal bei einzelnen die Rotfärbung (Pyroninreaktion) deutlich in Erscheinung tritt. Es macht den Eindruck, als ob der stark basophile Rand der fertigen reifen Lymphocyten aus dem schwach basophilen der unfertigen indifferenten lymphocytoiden Gebilde hervorgeht durch Aufnahme einer basophilen Substanz, ähnlich wie die Plasmazellen aus Lymphocyten hervorgehen.

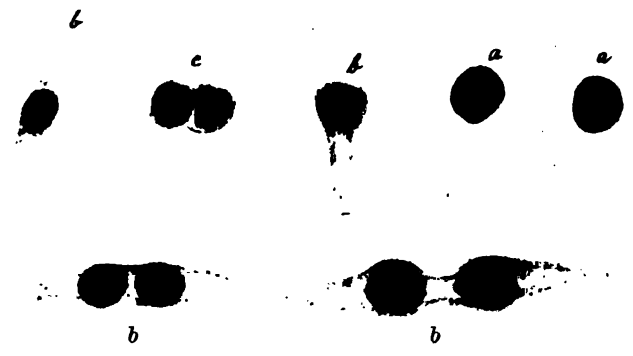
Andrerseits gehen aus fertigen großen Lymphocyten mit stark basophilem Rand die großen mononucleären Leukocyten mit schwach basophilem Rand durch Abnahme der Basophilie hervor.

Die vereinzelten polynucleären Zellen verhalten sich teilweise wie mononucleäre Übergangsformen mit stark gebuchtetem Kern, d. h. haben einen schwachen basophilen (pyronophilen) Rand, so daß man auf die Vermutung kommen könnte, wie das auch Neumann beim Frosch annimmt (dessen polynucleäre Zellen schon physiologischerweise mononucleäre basophile Gebilde mit polymorphem Kerne sind), daß die wenigen vorhandenen polynucleären Zellen aus den Lymphocyten hervorgehen, also ebenfalls wie diese histogener Natur und in loco gebildet sind, daß wahrscheinlich hier in loco laesionis unter pathologischen Bedingungen derselbe

progressive Entwicklungsprozeß vor sich geht, der physiologischerweise im Knochenmark stattfindet.

Jedenfalls sprechen die Bilder dafür, daß auf alle Fälle die Lymphocyten in loco aus den Endothelzellen gebildet werden, also histogener Natur sind, daß möglicherweise aber auch die polynucleären Zellen nicht hämatogener Abkunft, also nicht chemotaktisch aus Blut oder Knochenmark angelockt sind.

2. Meerschweinchen weiß, bekommt am 19. III. 04 nachmittags 4 Uhr, 1 ccm Tuberculotoxin (aus Kaltblütertuberbelbazillen gewonnen) intraperi-



a kleine Lymphocyten mit stark basophilem Protoplasma,
b lymphocytoide Zellen (Übergangsformen von Endothelien zu Lymphocyten),
c kleine Lymphocyten mit schwach basophilem Rand.

tonäal. Um 4½ Uhr in Bauchhöhlenexsudat überwiegend kleine Lymphocyten. daneben Endothelien, drittens Zellen (siehe Abbildung Fig. b), von denen man nicht sicher sagen kann, ob Endothelien oder Lymphocyten; kleiner runder Lymphocytenkern und großer breiter Rand, ganz anders wie mononucleäre Leukocyten. Man bekommt den Eindruck, als ob die Lymphocyten aus diesen letzteren entstehen. Nicht selten sind große, schmale, spindlige Zellen mit zwei kleinen Lymphocytenkernen, so daß man annehmen muß, daß es sich um in loco gebildete histogene Lymphocyten handelt.

Wie bereits erwähnt, gelingt es, mit dem in Lösung befindlichen Gift ebenfalls ein Exsudat zu erzeugen, das aber viel weniger Lymphocyten enthält, als das mit der Emulsion hervorgerufene. Auch findet man keine Übergangsformen, sondern nur fertig ausgebildete kleine Lymphocyten. Bereits schon nach 10—20 Minuten sind dieselben im Exsudat nachzuweisen, und ich neige der Ansicht zu, daß dieselben hämatogener, nicht histogener Abstammung sind. Ebenso lassen sich nach Einverleibung der Emulsion ebenfalls nach 10 Minuten spärliche Lymphocyten nachweisen, die sicher emigriert und

durch geringe Mengen Gift, die durch die Peritonäalflüssigkeit sofort gelöst werden, angelockt sind. Erst nach etwa 30 Minuten beginnt das Exsudat reichlicher zu werden, indem größere Mengen Toxin gelöst werden, das Gift in stärkerer Konzentration wirken kann und die Umbildung zu lymphocytoiden Wanderzellen vor sich geht.

Diese experimentellen Erfahrungen stehen auch mit der Bildung des Tuberkels in bestem Einklang. Die Epitheloidzellen des Tuberkels entstehen aus fixen Gewebszellen unter dem Einfluß des spezifischen intracellulären Tuberkelgiftes. Die Peripherie desselben wird von kleinen Rundzellen gebildet, die überwiegend aus Epitheloidzellen hervorgehen, also histogener Natur sind. Andrerseits, und das ist wohl mit einiger Sicherheit anzunehmen, werden die peripherischen Rundzellen des Tuberkels auch zum Teil chemotaktisch angelockt, durch Diffusion geringer Mengen gelösten Tuberkelgiftes in die Umgebung des intakten Gewebes.

Das verdünnte Toxin lockt chemotaktisch die Lymphocyten in geringer Menge aus dem Gefäßsystem an, bewirkt aber nicht die Umbildung von fixen Zellen in lymphocytoide Zellen bezw. Lymphocyten, während das konzentrierte Toxin fixe Gewebszellen zu uninucleären Zellen umbildet.

IV.

Pathologisch-histologische Veränderungen der quergestreiften Muskeln an der Injektionsstelle des Schlangengiftes.

Von

Dr. G. P. Zeliony.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut in Kiew.)

(Hierzu Taf. III.)

I.

Die pathologische Histologie der quergestreiften Muskeln stellt ein Kapitel dar, welchem die Forscher viel Aufmerksamkeit widmeten. Dies läßt sich durch die Tatsache er-

klären, daß die Regeneration der Muskeln eine der schwierigsten Fragen darstellt. Die Autoren, welche sich hiermit beschäftigt haben, beschrieben dabei auch rein degenerative Veränderungen, um so mehr, als bezüglich einiger Veränderungen gestritten wurde, ob sie zu den degenerativen oder regenerativen gerechnet werden sollen. Dies ist um so leichter verständlich, als die Degenerations- und Regenerationserscheinungen so eng miteinander verbunden sind und daß es unmöglich ist, sie ganz voneinander zu scheiden.

Es wurden Muskelveränderungen studiert, die durch die allerverschiedensten Ursachen hervorgerufen wurden. So z. B. sind Veränderungen der Muskeln bei allgemeinen Erkrankungen des Organismus beschrieben worden (Zenker[41], Fujinami[3], Zahn[39], Waldeyer[38], Volkmann[35], Hoffmann[12], Popoff[26] u. a.); dann Veränderungen an Injektionsstellen verschiedener Gifte, wie z. B. Karbolsäure, Kalomel, Argentum nitricum, Ameisensäure, Ätzkali, Pyocyaneuskultur, Terpentinöl (Volkmann[35], Kraske[18], Saltykow[29], Allgeyer[1], Perroncito[25], Böttcher[3] u. a.), durch örtliche Zirkulationsstörungen hervorgerufene (Volkmann[35], Litten[20], Heidelberg[11], Leser[19] u. a.), bei traumatischen Eingriffen (Volkmann[35], Waldeyer[38], Neumann[23], Rachmaninow[27], Schujeninoff[32], Böttcher[3] u. a.) an der Grenze der Geschwülste (Fujinami[10], Schäffer[30], Sokolow[33] u. a.) usw.

Als Prof. Wyssokowitsch bei seinen Untersuchungen Tieren Schlangengift unter die Haut und in die Muskeln einspritzte, bemerkte er, daß in den Muskeln an der Injektionsstelle bedeutende Veränderungen stattfinden. Da die pathologische Histologie der Muskeln überhaupt großes Interesse bietet und die durch Schlangengift hervorgerufenen Veränderungen überhaupt wenig studiert worden sind, so leistete ich dem Vorschlag des Herrn Prof. Wyssokowitsch gern Folge, etwas ausführlicher die Muskelveränderungen an der Injektionsstelle des Giftes zu untersuchen. Ein großer Teil des Materials wurde mir liebenswürdig von Prof. Wyssokowitsch gegeben; ich stellte nur einige neue Versuche an.

Die Gifte verschiedener Schlangenarten stellen, wie bekannt, das Sekret der Ohrspeicheldrüsen dar und unter-

scheiden sich voneinander hauptsächlich durch die Kraft ihrer Wirkung auf den tierischen Organismus (Feoktistow[8]).

Für unsere Zwecke wurde ein Gemisch verschiedener Gifte angewandt, welche Prof. Wyssokowitsch von Calmette in getrocknetem Zustand zugesandt wurden. Das Gift wurde in 1proz. Lösung eingespritzt, welche in folgender Weise bereitet wurde: Die abgewogene Menge des trockenen Giftes wurde in einer entsprechenden Menge destillierten Wassers gelöst, die erhaltene Lösung eine Stunde lang der Temperatur von 60° ausgesetzt; die Eiweißkörper werden dabei ausgefällt, nach der Filtration ist die Lösung für die Versuche fertig. Die ganze Prozedur wird aseptisch ausgeführt. Zu den Versuchen dienten Kaninchen. Das Gift wurde ihnen unter die Haut oder in die Muskeln des Unterschenkels in einer Menge von 0,05—0,3 ccm eingespritzt. Die Kaninchen wurden in verschiedenen Fristen durch Chloroform oder Nackenschlag getötet und bald darauf Muskelstückchen aus den Injektionsstellen zur Untersuchung genommen. Bei einigen Kaninchen, welche durch die Einwirkung des Giftes starben, konnten die Stückchen, der Umstände der Arbeit halber, nicht sofort nach dem Tode zur Untersuchung genommen werden. Die Muskelstückchen wurden aus den Injektionsstellen ½, 3½, 6 und 12 Stunden oder 1, 2, 3, 5, 9, 11, 25 und 26 Tage nach der Einspritzung des Giftes herausgeschnitten. Behufs Kontrolle der Asepsis wurde aus den Injektionsstellen auf Nährboden überimpft; letztere blieben steril. Häufig wurde der Versuch derartig angestellt, daß das Gift demselben Kaninchen zuerst in einen Unterschenkel und darauf nach einigen Stunden oder Tagen in den anderen eingeimpft wurde. Die Muskelstückchen wurden in einem Gemisch von Formalin mit Chromsäure (10 Volumteile 10proz. Formalinlösung und 1 Teil 1proz. wässerige Chromsäure) oder in Flemmingscher Lösung fixiert und in Paraffin oder Celloidin eingebettet. Die Schnitte wurden gewöhnlich mit Hämatoxylin und darauf mit Eosin oder nach van Gieson (nach Fixation in Formalin-Chromsäure) oder mit Safranin und Pikroindigokarmin (nach Fixation in Flemmingscher Lösung) gefärbt.

Versuch No. 1. Einem Kaninchen wurde unter die Unterschenkelhaut 0,05 ccm der Schlangengiftlösung eingespritzt. Nach einer halben Stunde ist das Kaninchen durch Nackenschlag getötet und Muskelstückchen wurden von der Einspritzungsstelle zur Untersuchung genommen.

Mikroskopische Untersuchung. Die meisten Muskelfasern sind ihrer Länge nach in vielfache Stücke zerrissen und durch eine geronnene kleinkörnige eiweißartige Masse voneinander getrennt; in den letzteren sind Fibrinfäden sichtbar. Die Muskelfasern zeigen verschiedenartige Veränderungen. In einigen ist nur die Querstreifung verändert; in einigen ist die letztere undeutlich, in anderen verschwunden, so daß die Fasern homogen erscheinen. Die Längsstreifung ist in einigen Muskelfasern, die ihre Querstreifung verloren haben, deutlicher ausgesprochen; es werden auch Fasern, die sich in Primitivfibrillen auffaserten, angetroffen.

Wie oben gesagt, sind die meisten Muskelfasern in vielfache Stücke oder Schollen zerrissen, die in mehr oder minder bedeutenden Abständen voneinander liegen. Ein Teil dieser Stücke ist von mehr oder minder regelmäßiger zylindrischer Form. Die Konturen dieser Bruchstücke sind entweder deutlich ausgesprochen oder stellen sich als eine lockere körnige Masse dar. In vielen von ihnen ist die Querstreifung mehr oder minder gut ausgesprochen, andere erscheinen homogen. Homogen sind auch die meisten Schollen von unregelmäßiger Form. Die Ränder dieser Schollen sind entweder abgerundet und deutlich ausgeprägt, oder sie gehen in einen mürben körnigen Zerfall über. Viele Bruchstücke der Muskelfasern sind durch Safranin diffus braunrot gefärbt. In einigen sind Fettropfen sichtbar, die mit Osmium (aus der Flemmingschen Lösung) schwarz gefärbt sind. Einige Bruchstücke haben ihre Kerne verloren, andere haben dieselbe bewahrt. Die unzerstörten Kerne bewahrten teils ihre normale Struktur, teils sind dieselben degeneriert: einige färben sich schwach, andere sind geschrumpft oder im Zustand der Pyknose. Das Sarcolemm ist an vielen Orten geschrumpft oder angerissen.

Versuch No. 2. Einem Kaninchen wurden in die Unterschenkelmuskeln 0,15 ccm Schlangengift eingespritzt. Nach 3½ Stunden wurde es durch Nackenschlag getötet: Muskelstückchen wurden sofort ausgeschnitten.

Mikroskopische Untersuchung. Fast in der ganzen Ausdehnung des Schnittes erscheinen die Muskelfasern in einzelne Schollen (zylindrische oder unförmige) zerfallen oder sie sind in eine körnige Masse umgewandelt. Der Querschnitt ist in einigen Muskelfaserbruchstücken vergrößert. Die Muskelschollen haben im allgemeinen dasselbe Aussehen wie im Versuche No. 1. An einem Rande des Präparates ist eine Schicht von Muskelfasern sichtbar, welche keine andere Veränderungen darbieten als Schwund der Querstreifung und Zerfall in Primitivfibrillen. Zwischen dem zerfallenen Muskelgewebe sieht man einige geringe Anhäufungen von Leukocyten, welche näher zu demjenigen Teile des Präparates liegen, an welchem die Muskelfasern weniger verändert sind. In der nächsten Umgebung dieser Haufen liegen die Leukocyten zerstreut. In einem großen Teile des Präparates sind keine Kernelemente mit Ausnahme weniger unberührter Muskel- und Bindegewebskerne sichtbar. Im Gewebe liegen frei ziemlich viele rote Blutkörperchen, welche stellenweise undeutlich abgegrenzte Nester bilden. Das nekrotische Gewebe ist von einer kleinkörnigen Eiweißmasse durchtränkt, von der sich besonders viel in den erhaltenen Sarcolemmschläuchen vorfindet und die Fibrinfäden enthält. Das Sarcolemm vieler zerfallener Fasern ist geschrumpft und zerrissen. Die kleinen Gefäße und Kapillaren sind stark mit roten Blutkörperchen gefüllt.

Versuch No. 3. Einem Kaninchen wurden unter die Haut eines Unterschenkels (b) 0.05 ccm Schlangengift eingespritzt. Nach 5½ Stunden sind unter die Haut des anderen Unterschenkels auch 0,05 ccm Gift eingespritzt worden. Eine halbe Stunde nach der zweiten Injektion ging

das Kaninchen zugrunde (durch die Einwirkung des Giftes). Muskelstückchen wurden sofort nach dem Tode entnommen.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel (a) (eine halbe Stunde nach der Injektion). Im allgemeinen dasselbe Bild wie im Versuch No. 1. Starkes Ödem, Nekrose der Muskelfasern. Die kleinen Gefäße und die Kapillaren sind mit Blut gefüllt. Im Gewebe sind freiliegende rote Blutkörperchen sichtbar. Im Gegensatze zu No. 1 sind keine fettig degenerierten Muskelfasern nachweisbar.

Unterschenkel b (6 Stunden nach der Injektion). Außer Veränderungen, die auch im vorigen Fall (Unterschenkel a) zu sehen waren, ist eine Leukocytenanhäufung zu konstatieren, die stellenweise das Muskelgewebe infiltriert. In vielen Bruchstücken der Muskelfasern sieht man Fettropfen, die durch Einwirkung der Osmiumsäure schwarz wurden.

Versuch No. 4. In die Muskeln des Unterschenkels wurden 0,15 ccm des Giftes eingespritzt. 3½ Stunden später sind in die Rückenmuskeln noch 0,1 ccm des Giftes eingespritzt worden. 6½ Stunden nach der ersten Injektion ist das Kaninchen zugrunde gegangen; sofort wurden Teile der Unterschenkelmuskeln zur Untersuchung genommen.

Mikroskopische Untersuchung. Ungefähr dieselben Veränderungen wie im Versuch No. 3, aber etwas stärker. An einem Orte ist im Durchschnitt eine kleine Vene sichtbar, aus welcher per diapedesin rote Blutkörperchen heraustreten. Leukocyten sind im Gewebe verhältnismäßig wenig vorhanden: die Schicht nekrotisierter Muskelfasern, welche näher der Haut anliegen, enthält deren fast keine. Die kleinen Gefäße und Kapillaren sind mit Blut gefüllt.

Versuch No. 5. Einem Kaninchen ist unter die Unterschenkelhaut 0,15 ccm Schlangengift um 2 Uhr nachmittags eingespritzt. Nachts ist das Kaninchen gestorben. Sektion am anderen Tage.

Mikroskopische Untersuchung. Die Muskelfaserschicht unmittelbar unter der Haut, 1 mm dick, ist fast durchweg nekrotisch' und in einzelne zylindrische oder unförmige Schollen und körnige Massen zerfallen. Die Schollen sind öfters homogen; deren Querschnitt ist größer als derjenige der übrigen Muskelfasern. Viele Schollen sind diffus mit Hämatoxylin violett gefärbt. Das Sacrolemm ist geschrumpft, teilweise angerissen. Dieser nekrotische Teil der Muskelfasern ist ziemlich scharf gegen das normale Muskelgewebe abgegrenzt. An der Grenze zwischen beiden ist nur eine unbedeutende Menge wenig veränderter Muskelfasern sichtbar. Sie stellen sich leicht trübe dar mit undeutlicher Querstreifung. Viele sind in einzelne Primitivfibrillen zerfallen, andere in quere Discs. Einige Fasern sind ihrer Länge nach in Bruchstücke zerrissen, in welchen die Querstreifung und die Längsstreifung noch sichtbar ist. Die Bruchstücke sind an ihren Enden oft in eine kleinkörnige Masse verwandelt. Das nekrotische Gewebe ist von einer kleinkörnigen eiweißartigen geronnenen Flüssigkeit durchtränkt, in welcher in bedeutender Menge polynucleäre Leukocyten und rote Blutkörperchen zerstreut sind.

Man begegnet auch Fibrinfäden. Zwischen den Resten der Muskelfasern sieht man stellenweise große runde oder eckige Zellen mit großem runden Kern — junge Sarcoblasten.

Versuch No. 6. Unter die Unterschenkelhaut wurde 0,1 ccm Gift um 3 Uhr nachmittags eingespritzt. Das Kaninchen ist nachts gestorben. Die am nächsten Tage ausgeschnittenen Muskelstückchen wurden in Flemmingscher Lösung fixiert. Färbung mit Safranin und Pikroindigokarmin.

Mikroskopische Untersuchung. Die unmittelbar unter der Haut gelegene oberflächliche Muskelschicht, 0,5 mm dick, ist in unförmige Schollen zerfallen. Etwa die Hälfte aller Schollen ist durch Pikroindigokarmin grüngelb gefärbt, die andere ist durch Safranin rotbraun gefärbt (die Ränder der letzteren sind grüngelb). In einigen Schollen sieht man die Längsstreifung. In vielen sieht man schwarze (Osmiumsäure) Fettropfen. Das Sarcolemm ist stellenweise zerrissen. Die Stellen zwischen den Muskelschollen sind durch eine kleinkörnige Eiweißmasse, welche Fibrinfäden und eine große Menge Leukocyten enthält, ausgefüllt. Nicht selten begegnet man Sarcoblasten, manchmal mit einer großen Protoplasmamenge und darin eingeschlossenen Fettropfen. Die Kapillaren sind mit roten Blutkörperchen ausgefüllt. Rote Blutkörperchen werden auch frei inmitten der nekrotischen Fasern angetroffen. An die Schicht der beinahe ganz zerfallenen Fasern grenzt eine solche verhältnismäßig wenig veränderter Fasern an. In ihnen ist die Querstreifung undeutlich und in einigen sind außerdem Fettropfen sichtbar.

Versuch No. 7. Einem Kaninchen ist um 1 Uhr mittags unter die Unterschenkelhaut 0,05 ccm Schlangengift eingespritzt. In der Nacht ist das Kaninchen gestorben. Sektion am nächsten Tag.

Mikroskopische Untersuchung. Die Muskelschicht, welche der Haut der Einspritzungsstelle anliegt, 0,5 mm dick, ist nekrotisch. Die Nekroseschicht hat ungefähr denselben Charakter wie im vorhergehenden Versuch. Zum Unterschied von letzterem ist die Zahl der Sarcoblasten, weißer und roter Blutkörperchen hier weniger zahlreich.

Versuch No. 8. Unter die Unterschenkelhaut sind 0,05 ccm Schlangengift um 1 Uhr nachmittags eingespritzt. Tod nachts. Sektion am folgenden Tage.

Mikroskopische Untersuchung. Dieselben Veränderungen wie im Versuch No. 7. Die Nekroseschicht ist 0.5 mm dick. In einigen Fasern ist die körnig-fädige Degeneration[1]) sichtbar.

Versuch No. 9. In die Unterschenkelmuskeln sind 0,05 ccm Gift eingespritzt. Nach 24 Stunden wurde das Kaninchen durch Nackenschlag getötet und sofort seziert.

Mikroskopische Untersuchung. Fast alle Muskelfasern sind teils in einzelne Bruchstücke, teils in körnige Masse zerfallen. Die Bruch-

[1]) Ausführlich wird hierüber später besprochen werden.

stücke haben dasselbe Aussehen und dieselbe Form wie in den vorhergehenden Versuchen. In einigen Bruchstücken sieht man dunkelviolette Körnchen (körnig-fädige Degeneration). An in Flemmingscher Lösung fixierten Präparaten sind in einigen Bruchstücken der Muskelfasern durch Osmium geschwärzte Fettropfen sichtbar. Der größte Teil der Muskelschollen ist ganz frei von Kernen; in anderen Schollen sind an Stelle der Kerne Sarcoblasten. Das Sarcolemm ist in vielen Stellen geschrumpft, zerrissen, in anderen fehlt es ganz. Die Interstitien zwischen den Muskelschollen sind von einer eiweißkörnigen, Fibrinfäden enthaltenden Masse ausgefüllt. Das ganze Gewebe ist durch eine enorme Leukocytenmenge infiltriert, die an einigen Orten große dichte Haufen bilden; sie stellen sich dem unbewaffneten Auge als dunkelblaue Streifen und Flecke dar (nach Hämatoxylinfärbung). Es ist auch eine große Menge außerhalb der Gefäße sich befindender Erythrocyten bald zerstreut, bald angehäuft sichtbar. Viele Erythrocyten sind entfärbt, deformiert. Die Perimysien- und Endothelzellen sind vermehrt und vergrößert. Die kleinen Gefäße und Kapillaren sind mit Blut gefüllt.

Versuch No. 10. Unter die Unterschenkelhaut a wurde um 2 Uhr nachmittags 0,1 ccm Gift und nach 24 Stunden unter die Unterschenkelhaut b weitere 0,15 ccm Gift eingespritzt. Das Kaninchen starb um 10 Uhr abends. Sektion am folgenden Tag. Im Unterschenkel a deutliche Nekrose und Hyperämie im Gebiet der oberflächlichen Muskelschicht. Im Unterschenkel b gleichfalls Nekrose, nur weniger ausgeprägt.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel a. Die Muskelfaserschicht näher der Haut, 0,7 mm dick, ist nekrotisiert und zeigt fast dasselbe Bild wie im Versuch No. 9. Es sind keine Schollen mit der körnig-fädigen Degeneration sichtbar. Einige Schollen sind diffus mit Hämatoxylin bläulich gefärbt. Sarcoblasten sind in großer Zahl vertreten, von runder oder eckiger Form. Viele Sarcoblasten zeigen das Bild der Phagocytose, indem sie Muskelzerfallstückchen, Leukocyten und Erythrocyten enthalten. Häufig sieht man im Protoplasma der Leukocyten Fettropfen (an Präparaten aus Flemmingscher Lösung). Leukocyten sind in großer Zahl im nekrotischen Gewebe zerstreut, ohne abgegrenzte Anhäufungen zu bilden. Neben den Leukocyten begegnet man in der Zerfallsmasse auch freiliegenden roten Blutkörperchen. Besonders viel davon liegen zwischen den dem nekrotischen Herd anliegenden Muskelfasern. Diese Muskelfasern lassen keine andere Veränderung als leichte Trübung erkennen und sind durch große Erythrocytenanhäufungen voneinander getrennt. Das nekrotische Gewebe ist von einer fibrinenthaltenden kleinkörnigen Eiweißmasse imbibiert. Die Kapillaren und kleinen Gefäße sind mit Blut gefüllt.

Versuch No. 11. Einem Kaninchen wurde in die Muskulatur des Unterschenkels a 0,1 ccm Schlangengift um 2 Uhr mittags eingespritzt. Nach 24 Stunden wurden in die Muskeln des Unterschenkels b 0,15 ccm Gift eingespritzt. Das Kaninchen ist um 8 Uhr abends desselben Tages

gestorben. Sektion am folgenden Tag. In den Muskeln des Unterschenkels a zeigt sich deutlich ausgeprägte Nekrose, Oedem und Hyperämie. Im Unterhautfettgewebe sind kleine Extravasate sichtbar. Die Aussaat aus dem nekrotischen Herd ist steril geblieben.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel a (30 Stunden nach der Einspritzung). In der Mitte des Präparates (nach Fixation in Formalinchromsäure und Färbung mit Hämatoxylin) ist mit unbewaffnetem Auge ein 2—2,5 mm dicker blauer Streifen auf dem roten Felde des übrigen Teiles des Präparates sichtbar. Bei mikroskopischer Untersuchung erweist sich der blaue Streifen als ein aus Bruchstücken degenerierter Muskelfasern bestehender. Diese Bruchstücke sind entweder formlos oder von mehr oder minder regelmäßiger zylindrischer Form. Sie sehen infolge einer großen Menge in ihnen sich befindlicher violetter Körnchen violett aus; diese Körnchen sind häufig in regelmäßigen Reihen angeordnet und bilden dem Längsdurchmesser der Muskelfasern parallel liegende körnige Fäden. In einigen Muskelschollen sieht man eine Netzbildung, in der die Maschen violett gefärbt sind. Fast alle Muskelstücke mit der körnig-fadenförmigen Degeneration zeigen mit wenigen Ausnahmen weder Längs- noch Querstreifung. Neben den Muskelbruchstücken mit körnig-fadenförmiger Degeneration begegnet man Bruchstücken, welche frei davon sind. Im übrigen zeigt das Präparat dasselbe Bild wie das des Versuches No. 9.

Versuch No. 12. In die Unterschenkelmuskeln wurde 0.1 ccm Schlangengift eingespritzt. Nach 2 Tagen wurde das Kaninchen durch Nackenschlag getötet.

Mikroskopische Untersuchung. Die Muskelfasern zeigen verschiedene Grade der Degeneration. In einigen Muskelfasern (an den Rändern des Präparates) zeigt die kontraktile Substanz nur bezüglich der Streifung Veränderungen. Die Querstreifung ist in einigen Fasern undeutlich, in anderen fehlt sie ganz, so daß die Fasern homogen erscheinen. Die Längsstreifung ist in einigen Fasern, die ihre Querstreifung verloren haben, stärker ausgesprochen: man begegnet Fasern, die in Primitivfibrillen zerfallen sind. Neben dergleichen veränderten Fasern werden solche angetroffen, die ihr normales Aussehen nicht geändert haben. An anderen Orten, welche anscheinend einer stärkeren Giftwirkung ausgesetzt waren, sind die Fasern in vielfache Schollen zerfallen. Die einzelnen Schollen sind meistenteils homogen, wobei viele von ihnen verdickt sind. Manchmal werden in ihnen Ritzen beobachtet, die parallel oder fast parallel dem Längsschnitt der Muskelfasern verlaufen. In anderen Schollen (besonders in Querschnitten) werden Vakuolen von unregelmäßiger Form beobachtet. Viele Schollen sind leicht diffus mit Hämatoxylin gefärbt: in anderen sind durch Hämatoxylin gefärbte Körnchen sichtbar. Selten werden Schollen mit erhaltener Querstreifung gefunden. Die Muskelschollen sind in bedeutender Entfernung voneinander gelagert. Die Plätze zwischen ihnen sind mit einer kleinkörnigen geronnenen Eiweißmasse ausgefüllt. Eine scharfe Grenze zwischen der Lage dieser zer-

fallenen und der weniger veränderten Fasern gibt es nicht. Vollständig zerfallene Fasern werden unter den völlig unveränderten gefunden und umgekehrt. Das Sarcolemm der zerfallenen Fasern ist geschrumpft und zerstört. In den in Schollen zerfallenen Fasern sind die Kerne stark verändert. Viele von ihnen sind geschrumpft, schlecht färbbar, andere dagegen werden stark und diffus gefärbt. Gleichzeitig werden Sarcoblastenbildung und Kernwucherung beobachtet. Von letzterer ist ziemlich viel zu sehen; die Kerne sind rund oder eckig.

Die degenerierten (hauptsächlich völlig nekrotisierten) Fasern sind von polymorphkernigen Leukocyten umgeben, die in mehr oder minder großer Anzahl in Ausbuchtungen und Vakuolen der Fasern eindringen. Viele Leukocyten sind bereits zerfallen, ihre Kerne sind im Zustand der Karyorhexis. Einige Leukocyten befinden sich im Protoplasma der neugebildeten Sarcoblasten. Stellenweise sind die Leukocyten in bedeutender Menge angehäuft und füllen alle Zwischenräume zwischen den Schollen der zerfallenen Muskelfasern aus. Die Gefäße und Kapillaren sind mit Blut gefüllt. In einigen Gefäßen sind die roten Blutkörperchen schlecht gefärbt, leicht deformiert und stellenweise zu einer unförmigen Masse vereint. In den Zwischenräumen der weniger sowie der stark veränderten Muskelfasern werden außerhalb der Gefäße rote Blutkörperchen angetroffen, welche mehr oder minder große Anhäufungen bilden; sie sind oft schlecht gefärbt und formlos.

Versuch No. 13. Unter die Haut des Unterschenkels a wurde 0,1 ccm Schlangengift eingespritzt. Nach 17 Tagen ist in den Unterschenkel b 0,1 ccm Gift eingespritzt worden und drei Tage später wurde das Kaninchen durch Chloroform getötet. Muskelstückchen am Unterschenkel b wurden untersucht.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel b. Ein Teil des Gewebes ist vollkommen nekrotisch und färbt sich schwach mit Eosin. Er besteht aus Muskelschollen und aus sie umgebenden nekrotischen Formelementen. Die Kerne der letzteren werden nur hier und da gesehen, indem sie mit Hämatoxylin schwach gefärbt sind, meistenteils werden sie ganz vermißt. Die Zwischenräume der Schollen werden von einer kleinkörnigen Masse ausgefüllt.

Neben diesem Herd werden Gruppen mehr oder weniger degenerierter Muskelfasern beobachtet, die durch bedeutende Stränge von Bindegewebe mit reichlichen Formelementen voneinander getrennt sind. Hier werden auch große Nester von Erythrocyten sichtbar, die das Gewebe infiltrieren. Die Muskelfasern befinden sich in verschiedenen Degenerationsstadien bis zum Zerfall in unförmige Schollen. Ihre Kerne sind im Zustand der Vermehrung. Die degenerierten Fasern sind von einer großen Menge runder und spindelförmiger Zellen umgeben. Ebensolche Zellen werden in mehr oder weniger bedeutender Menge in dem sie umgebenden Bindegewebe angetroffen; dieses besteht meist aus runden sternförmigen Zellen. Es werden verhältnismäßig wenig Leukocyten beobachtet.

Versuch No. 14. Einem Kaninchen wurden in die Muskulatur des Unterschenkels a 0,15 ccm Schlangengift eingespritzt. Nach 20 Tagen sind in die Muskulatur des anderen Unterschenkels b 0,1 ccm Gift eingespritzt worden. Fünf Tage später wurde das Kaninchen getötet.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel a (nach fünf Tagen). Die Präparate zeigen sehr verschiedenartige Bilder. An einigen Stellen wird eine große Menge mit Schollen zerfallener Muskelfasern beobachtet. Einige Schollen behielten die Quer- und Längsstreifung, andere stellen sich völlig homogen dar. In den Schollen gelang es nicht Fett zu finden. Die Zwischenräume der Schollen sind von einer großen Menge in Zerfall begriffener Leukocyten angefüllt. Außer den Leukocyten sieht man rote Blutkörperchen und große einkernige Zellen mit großer Protoplasmamenge. Die Kerne dieser Zellen färben sich gut, ohne degenerative Veränderungen zu zeigen, das Protoplasma dagegen ist mit einer großen Menge von Fettkörnchen angefüllt. Viele Fettropfen befinden sich sowohl im Protoplasma der Leukocyten als frei inmitten des Zerfallsherdes. Näher zur Peripherie der beschriebenen Anhäufungen von Muskelschollen werden unter den letzteren eine immer wachsende Menge von Bindegewebszellen mit Beimischung von polynukleären Leukocyten angetroffen. Außerdem werden mehr oder minder bedeutende Anhäufungen von Sarkoblasten gefunden. Einige von den letzteren haben einen runden Kern mit einem Protoplasma von unregelmäßiger oder runder Form; andere zeigen einen spindelförmigen Kern mit ebenfalls spindelförmig abgegrenztem Protoplasma. Von vielen ist es unmöglich zu sagen, ob sie bindegewebiger oder muskulöser Natur sind. Die spindelförmigen Zellen sind von verschiedener Größe. Es werden große spindelförmige Zellen mit mehreren amitotisch sich teilenden und in der Längsachse der Zelle liegenden Kernen beobachtet. Das Protoplasma derartiger Zellen hat häufig eine Längsstreifung. Einige der spindelförmigen Zellen haben undeutliche Konturen; ihre Kerne sind pyknotisch. Neben den eben beschriebenen Zellen befinden sich, wie erwähnt, eine mehr oder minder große Menge deutlich differenzierter gewöhnlicher Bindegewebszellen.

Hier und da werden Muskelfasern mit unbedeutendem Durchmesser und nur erhaltener Längsstreifung beobachtet; sie besitzen mehrere amitotisch sich teilende Kerne von verschiedener Form, die sich in Reihen parallel der Längsachse der Fasern lagern. Manchmal ist in solchen Fasern auch die Querstreifung, allerdings undeutlich, ausgesprochen. Zwischen den beschriebenen Elementen kann man Anhäufungen von Riesenzellen beobachten, die intensiv mit Hämatoxylin gefärbte körnige und streifige Massen enthalten, Schollen von Muskelfasern mit körnigfädiger Degeneration.

Unterschenkel a (25 Tage nach der Einspritzung). Zwischen den Muskelfasern sieht man einen Streifen von fibrösem Bindegewebe. Zwischen den einzelnen Muskelfasern sieht man häufig unbedeutende Auswüchse von Bindegewebe, was besonders deutlich an nach van Gieson

gefärbten Präparaten hervortritt. In vielen Muskelfasern befindet sich eine große Menge von Kernen. Die Kerne sind häufig in Längsreihen parallel der Längsachse der Faser gelagert. Solche Kerne unterscheiden sich gewöhnlich von den regulären Muskelkernen durch ihre mehr runde Form.

Zwischen den Muskelfasern, welche neben der Bindegewebsschicht liegen, sind zwei Muskelschollen mit körnig-fädiger Degeneration sichtbar. die in Riesenzellen eingeschlossen sind. In einer Scholle sind deutlich mit Hämatoxylin gefärbte Fäden bemerkbar, eine andere zeigt körnigen Zerfall und ist dunkelviolett gefärbt.

Versuch No. 15. Einem Kaninchen wurde in dem Unterschenkel a 0,1 ccm Schlangengift eingespritzt. Neun Tage später wurde in den anderen Unterschenkel b 0,1 ccm Gift eingespritzt. Das Kaninchen starb sechs Stunden nach der zweiten Injektion und wurde am nächsten Tage seziert.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel a (nach neun Tagen). Bei schwacher Vergrößerung sieht man einen breiten und langen gabelförmigen Bindegewebszug, welchem Muskelfasern zu beiden Seiten anliegen. Im Bindegewebe begegnet man zahlreichen Haufen amorphen gelben Blutpigmentes.

Die näher dem Bindegewebszug liegenden Muskelfasern unterscheiden sich von normalen durch ihre Breite, durch den Bau der kontraktilen Substanz und durch die Form der Kerne. Die Breite dieser Fasern ist in mehr oder minder hohem Grade geringer als die der normalen Fasern. Das Protoplasma zeigt deutliche Längsstreifung, die Querstreifung ist entweder schwach ausgesprochen oder überhaupt nicht sichtbar; nur an wenigen Fasern ist sie deutlich wahrnehmbar. Die Kerne sind groß; ihre Form ist rund, oval, oder unregelmäßig. Deren Menge ist bedeutend vermehrt. Sie liegen entweder in kleinen Haufen oder in regelmäßigen ununterbrochenen Reihen. Selten werden spindelförmige Bänder mit zahlreichen eng nebeneinander liegenden Kernen mit einer geringen Menge sie umgebenden Protoplasmas angetroffen.

Unterschenkel b (nach sechs Stunden). Man sieht einen großen Herd von diffus nekrotisiertem Muskelgewebe. Dieselben Veränderungen wie in Versuchen No. 3b u. 4.

Versuch No. 16. Einem Kaninchen wurde in den Unterschenkel 0,1 ccm Schlangengift eingespritzt. Nach elf Tagen ist das Kaninchen, stark heruntergekommen, gestorben. Nach drei Stunden Sektion.

Mikroskopische Untersuchung. Bei schwacher Vergrößerung sieht man einen 1—1,5 mm dicken Bindegewebszug, zu beiden Seiten von ihm parallel Muskelfasern. Das Bindegewebe geht in das Muskelgewebe ohne scharfe Grenzen über, so daß die an der Grenze liegenden Muskelfasern durch Bindegewebe von einander getrennt sind. Im Bindegewebe sieht man eine große Menge formloser Schollen von verschiedener Größe mit ungleichen Rändern. Die Schollen sind entweder durchweg mit Hämatoxylin fast schwarz gefärbt oder nur an den Rändern, und dann

erscheint die mehr helle Mitte violett gefärbt. Die Schollen geben keine Reaktion auf Kalk (mit Schwefel- und Salzsäure, Argent. nitr. nach v. Rossa). Außer den beschriebenen Schollen sieht man im Bindegewebe mehr oder minder lange schmale Muskelbänder. Das Protoplasma der letzteren ist strukturlos oder besitzt Längsstreifung. Diese Bänder enthalten eine bedeutende Menge von Kernen häufig in ununterbrochenen Reihen angeordnet. In der größten Mehrzahl der Fälle liegen sie in der Zentralachse der Faser. Die Kerne sind groß, leicht oval oder von unregelmäßiger Form. Manchmal sind sie geschrumpft und in solchen Bändern ist das Protoplasma gleichfalls atrophisch. Je näher die Herde den Muskelbändern liegen, um so länger und breiter sind sie. Außerdem wird in ihnen manchmal eine feine Querstreifung sichtbar. Die Muskelfasern des übrigen Teiles des Präparates, d. h. außerhalb des Bindegewebsherdes, unterscheiden sich nur durch eine größere Menge von Kernen und manchmal durch sehr schwach ausgesprochene Querstreifung (einige von ihnen sind außerdem verhältnismäßig dünn). Sie besitzen sehr viel Kerne. Durch ihre Lage und Form unterscheiden sich die Kerne fast gar nicht von Kernen normaler Muskelfasern. Nur selten begegnet man Kernen, die durch ihre Lage an Kerne oben beschriebener Muskelbänder erinnern.

Versuch No. 17. Einem Kaninchen wurde in einen Unterschenkel a 0,1 ccm Gift unter die Haut eingespritzt; 18 Tage darauf wurde in den anderen Unterschenkel b 0,1 ccm Gift eingespritzt. Acht Tage später wurde das Kaninchen durch Chloroform getötet.

Mikroskopische Untersuchung. Unterschenkel a 26 Tage nach der Einspritzung. Die Muskelfasern haben dasselbe Aussehen, wie im Versuch No. 14 Unterschenkel a. Zwischen den Muskelfasern sind zwei Muskelschollen mit körnig-fädiger Degeneration sichtbar, die in Riesenzellen eingeschlossen sind. Eine von ihnen, wie im Versuch No. 14 Unterschenkel a, bewahrte ihre fadenartige Struktur, die andere ist in eine dunkelviolette körnige Masse umgewandelt.

II.

Auf diese Weise kann man schon eine halbe Stunde nach der Einspritzung des Schlangengiftes in den Muskel bedeutende Veränderungen an demselben feststellen. Namentlich die Muskelfasern nebst Kern und Sarkolemma werden an der Injektionsstelle nekrotisiert und erleiden hauptsächlich wachsartige Degeneration. Gleichzeitig wird das erkrankte Gewebe mit einer kleinkörnigen fibrinhaltigen Eiweißmasse imbibiert, und die Gefäße und Kapillaren mit Blut gefüllt. Leukocyten außerhalb der Gefäße werden nach dieser Zeit (mit Ausnahme von einzelnen Exemplaren) noch nicht gesehen, nur rote Blut-

körperchen werden in ziemlich großer Menge schon frei im Gewebe gefunden. Die Erythrocyten dringen in letzteres teils per rhexin, teils per diapedesin ein. Einmal gelang es deutlich zu sehen, wie rote Blutkörperchen durch die unzerrissene Venenwand hinaustraten (s. Versuch No. 4). Feoktistow[8] beobachtete gleichfalls hämorrhagische Imbibition der Muskeln an der Injektionsstelle des Schlangengiftes. Er glaubt, daß die roten Blutkörperchen per diapedesin heraustreten, da es ihm nicht gelang, zerrissene Gefäße zu sehen, und außerdem bewies die Injektion der Gefäße mit gefärbten Massen, daß jene unbeschädigt waren. Außerdem beobachtete er das Heraustreten der Blutkörperchen, indem er das Mesenterium unter dem Mikroskop ausbreitete und auf dasselbe das Schlangengift tropfte: die roten Blutkörperchen traten sofort aus den Gefäßen, wobei die letzteren geschlossen blieben.

Einige Stunden nach der Einspritzung sieht man zwischen den zerfallenen Muskelfasern polymorphkernige Leukocyten. Die Menge der letzteren nimmt stetig zu und nach ein oder zwei Tagen erreicht ihre Zahl das Maximum. Sie liegen bald zerstreut, bald bilden sie große Herde, die auch mit unbewaffnetem Auge auf dem Präparate sichtbar sind. Die Leukocyten kleben oft den Muskelschollen von allen Seiten an. Sie wandern in die in den letzteren sich befindenden Vakuolen und Ausbuchtungen und bemächtigen sich der Muskelzerfallstückchen. Schon 24 Stunden nach dem Versuch kann man die Leukocyten im Zustand des Zerfalls sehen; darauf wird die Zahl der zerfallenen Leukocyten merkbar vermehrt.

Wie bekannt, wurde die Vermehrung der Muskelkerne beinahe bei allen pathologischen Prozessen der Muskeln beobachtet. In unseren Versuchen war sie gleichfalls deutlich zu konstatieren. Die Zahl der Muskelkerne wurde ungefähr zehn bis zwölf Stunden nach der Einspritzung des Giftes deutlich vermehrt gefunden. Außer den Veränderungen in der Zahl erleiden die Kerne auch Veränderungen der Form, was deutlich in den zerfallenen Muskelfasern zu sehen ist. Die langen, ovalen Kerne werden rund oder eckig. Ferner sondern sie sich vom Muskelzerfall ab, umgeben sich mit einem deutlich ausgesprochenen Protoplasmasaum; der letztere wird

dann größer, wobei die Zelle eine runde, eckige oder spindelförmige Form annimmt. Mit einem Worte, aus den Muskelfasern bilden sich Myoblasten (Muskelzellen, Sarkoblasten) — ein vielmals beschriebener Prozeß. Im Protoplasma der Myoblasten kann man häufig Stückchen zerfallener Muskelfasern finden. Darauf wiesen mehrmals verschiedene Autoren hin (Metschnikoff[21], Saltykow[29], Volkmann[35] u. a). Besonders ausführlich wurde die Phagocytose der Myoblasten von Metschnikoff[21] beschrieben. Außer Muskelschollen gelang es mir, in den Myoblasten häufig Leukocyten und rote Blutkörperchen zu finden. Im Protoplasma der Myoblasten begegnet man nicht selten Fettropfen. Darauf weisen viele Verfasser hin (Nauwerk[22], Saltykow[29], Volkmann[35] u. a.), wobei sie diese Erscheinung als Fettdegeneration, die mit dem Zugrundegehen der Zelle in Zusammenhang steht, auffassen. Man kann allerdings die Richtigkeit dieser Ansicht für viele Fälle nicht bestreiten — die Myoblasten können wirklich fettig degeneriert zugrunde gehen. Häufig aber kann man Fettropfen in Myoblasten sehen, die keine Degenerationserscheinungen aufweisen. In diesen Fällen haben wir es offenbar mit einem physiologischen und nicht pathologischen Prozeß zu tun. Die physiologische Fettablagerung in Zellen verschiedener Gewebe, in denen früher der Befund von Fett als eine unbedingt pathologische Erscheinung angenommen wurde, wurde in der letzteren Zeit von vielen Autoren beobachtet. Ich will hierauf nicht ausführlicher eingehen (die Literatur hierüber findet sich in der Arbeit von Konstantinowitsch[16]), sondern nur darauf hinweisen, daß Fettropfen in gesunden Muskelfasern von Ostertag[24] beobachtet wurden. Auch bei Stöhr[34] finden wir Hinweise, daß in Muskelfasern Fettropfen beobachtet werden; er hält diesen Befund für ein Zeichen des stärkeren Stoffwechsels. Walbaum[37] fand Fettropfen in Muskelfasern, die er für gesund erklärte. Dabei beruft sich Walbaum[37] auf Hansemann, welcher in den Fasern des m. levator palpebrae unter normalen Umständen eine große Fettmenge sah. Hansemann betrachtet dieses als eine Fettinfiltration, welche einen stärkeren Stoffwechsel und eine größere Tätigkeit begleitet. In der Arbeit von Konstantino-

witsch[16] kann man vielfach Hinweise auf den Befund von Fettropfen in gesunden Muskelfasern verschiedener Tiere finden. Wenn der Befund von Fett in entwickelten gesunden Muskelfasern eine ziemlich häufige Erscheinung darstellt, um so natürlicher ist der Befund von solchen in gesunden Myoblasten — jungen rasch wachsenden Zellen, welche einen großen Vorrat von Nährmaterial verlangen.

Die Muskelkerne, welche noch einen Bestandteil der Faser darstellen, teilen sich amitotisch. Die weitere Vermehrung der Myoblasten geschieht durch Karyokinese. Darauf weisen auch andere Autoren (Saltykow[29], Volkmann[35] u. a.) hin. Die sich vermehrenden Myoblasten lagern sich teils innerhalb des Sarkolemmschlauches, zwischen den Schollen des Muskelzerfalls, teils außerhalb des letzteren, wo sie sich anderen Formelementen bindegewebiger Natur beimischen. Parallel dieser Erscheinung vergrößern sich die Bindegewebs- und Endothelzellen, gleichsam vermehren sie sich und bilden mit den ihnen beigemischten Myoblasten allgemeine „Bildungsgewebe" (Kleingewebe, Volkmann[35], Saltykow[29]), worin auch Leukocyten vorhanden sind. Die Myoblasten sind Bindegewebszellen so ähnlich, daß es häufig schwer, wenn nicht unmöglich ist, sie voneinander zu unterscheiden. Das fanden auch Waldeyer[38], Wagener[36], Busse[5], Saltykow[29].

Aus den Untersuchungen der Autoren geht hervor, daß ein Teil der Sarkoblasten zugrunde geht, der andere wird zu Muskelfasern. Letzteres geschieht in der Weise, daß der Kern des spindelförmig gewordenen Sarkoblasten sich in der Längsachse der Zelle amitotisch teilt, wobei auch das Protoplasma in die Länge wächst. Es kommt ein mehr oder weniger langes Muskelband mit einer großen Menge kettenförmig gelagerter (in der Längsachse) Kerne zustande. Im weiteren erhält das Band, indem es länger und breiter wird, Längs- und dann auch Querstreifung und schließlich wandelt es sich in die ausgebildete Muskelfaser um. Man muß hinzufügen, daß viele Bänder nicht zur vollen Entwicklung gelangen und zugrunde gehen, was einigen Autoren Anlaß gab, deren Bedeutung für die Regeneration der Muskeln völlig zu verkennen.

Bilder, die den eben beschriebenen Modus der Entwicklung

der Muskelfasern zeigen, sind auch an meinen Präparaten sichtbar.

Ein anderer Regenerationsprozeß des Muskelgewebes besteht darin, daß von dem erhaltenen Teil der alten Faser ein oder mehrere Fortsätze auswachsen, die aus kleinkörnigem Protoplasma und einigen Kernen bestehen. Diese Fortsätze wachsen in die Länge, wobei deren Kerne sich vermehren. Während ihres Wachstums erhalten sie bei ihrem Ansatz Längs- und Querstreifung und bilden auf diese Weise junge Fasern.

Es gelang mir nicht an meinen Präparaten, diesen anderen Regenerationsvorgang zu beobachten. Ob er überhaupt bei uns Platz griff, ist schwer zu sagen, weil wir nicht genug Versuche von längerer Dauer ausführten.

Es war weiter interessant, zu verfolgen, welche Dimensionen der Regenerationsvorgang an den durch Schlangengift vergifteten Muskeln erreicht. Nach Volkmann[85] können nur geringe Muskelläsionen durch vollkommenen Ersatz des Defektes mit neugebildeten Muskelfasern geheilt werden. Schnittwunden können auf diese Weise nur dann geheilt werden, wenn deren Ränder weniger als $^1/_2$ cm voneinander entfernt sind. Größere Wunden führen zur Bildung einer Narbe, deren Ränder nur aus neugebildeten Muskelfasern bestehen. Diese „Zone der Muskularisation“, wie sich Volkmann[85] ausdrückt, ist nicht breiter als 1—2 mm. Kraske[18] behauptet, daß, je stärker die Entzündungsinfiltration ist, um so weniger energisch die Muskelregeneration vor sich geht. Dasselbe konstatieren Leser[19] und Schaeffer[30]. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen stimmen mit denen Volkmanns[85] überein. Bei der Einspritzung des Schlangengiftes unter die Haut erfolgt, wenn der ergriffene Muskelherd die Dicke von ungefähr 0,5—1 mm besitzt, wie im Versuch No. 17 zu ersehen ist, eine vollkommene Regeneration. Bei der Einspritzung in den Muskel hat der Herd der totalen Nekrose ca. 1 cm Dicke und demgemäß ist darin später gleichzeitig mit dem jungen Muskelgewebe die allerdings geringe Entwicklung von Bindegewebe zu konstatieren. (Vgl. Versuche No. 14a, 15, 16.) Die nekrotischen Elemente werden fast vollständig resorbiert. Nur Schollen von Muskelfasern mit körnig-fädiger Degeneration resorbieren sich

sehr schwer. 25—26 Tage nach der Injektion sind sie noch sehr deutlich in den Präparaten sichtbar.

Ich will auf die Veränderungen der kontraktilen Substanz, die so oft bei verschiedenen pathologischen Prozessen von Autoren beschrieben wurden, nicht weiter eingehen. Ich erwähne nur kurz: ich fand körnige, fettige, wachsartige Degeneration, Vakuolisation, Zerfall in Primitivfibrillen. Es sei noch die besondere Tingibilität der degenerierten Muskelfasern in einigen Fällen mit den Kernfarbstoffen, welche sie diffus färben, erwähnt. Von dieser Eigenschaft finden sich in der Literatur mehrere Andeutungen (Erbkamm, Erhardt u. a.).

III.

Ich komme jetzt zur näheren Beschreibung jener eigentümlichen Veränderungen der Muskelfasern, welche ich nach dem Vorschlag des geehrten Prof. Wyssokowitsch als körnigfädige Degeneration[1]) bezeichnen werde. Ich will noch erwähnen, daß ich dieselbe Degeneration bei der Einspritzung von 20 p. c. Glycerinlösung und von Karbolsäure in den Muskel erhielt.

Die Degeneration besteht darin, daß in den mehr oder weniger veränderten Muskelfasern kleine Körnchen (häufiger) oder Fäden auftreten, die sich mit Hämatoxylin intensiv violett und mit Safranin rot färben. An gehärteten, nicht gefärbten Präparaten sind sie farblos; stark glänzende Körnchen und Fäden werden in Fasern beobachtet, die in einzelne Segmente oder Schollen zerfallen sind und meistenteils ihre Streifung verloren haben. Außer der Anwesenheit von charakteristischen Körnern oder Fäden, unterscheiden sich im übrigen die Muskelschollen in ihrem Ansehen durch nichts von den übrigen Muskelschollen.

Die Körnchen haben eine runde Form; die kleinsten sind bei starker Vergrößerung (1000fach) kaum sichtbar, die größeren erreichen die Größe von 2 μ. Solche verhältnismäßig größere Körnchen werden sehr selten und zwar in fast ganz zerfallenen Muskelfasern angetroffen, die in Form feinscholliger Massen auftreten. Gewöhnlich haben die Körnchen die Größe von

[1]) Kurz von mir beschrieben in „Russki Wratsch" 1903 No. 18.

1,5—1 μ. In ein und derselben Muskelscholle sind sie gewöhnlich ungefähr gleich groß. Körnchen von ungleicher Größe werden nur in Segmenten angetroffen, die in feinkörnige, bröckchenartige Masse zerfallen sind.

Die Körnchen und Fäden erscheinen zuerst im Sarcoplasma der Muskelfasern zwischen den einzelnen Muskelprimitivfibrillen, was man in Muskelfasern sehen kann, welche ihre Längsstreifung noch bewahrt haben. Demgemäß lagern sich die Körnchen in Reihen, parallel dem Längsdurchmesser der Muskelfasern. Sie liegen mehr oder minder dicht; manchmal sind so viele Körnchen da, daß sie einander berühren und auf diese Weise (im Längsschnitt) körnige Fäden oder Ketten bilden (Fig. 1 Taf. III). Wenn die Körnchen nicht dicht nebeneinander liegen, so kann man häufig keine besondere Anordnung in ihrer Lage finden (Fig. 2 Taf. III). Meistenteils werden die Körnchen in solchen Fasern beobachtet, die ihre Streifung verloren hatten und in diesen Fällen kann man nicht unterscheiden, ob die Körnchen im Sarcoplasma liegen oder den Fibrillen entsprechen. In den sehr veränderten, in brockenartige Massen zerfallenen Fasern kann man gleichfalls keine Gleichmäßigkeit in der Lage der Körner finden (Fig. 3 Taf. III). Man begegnet auch Körnchen zwischen den einzelnen Schollen, außerhalb der Muskelsubstanz. Solche Körnchen werden manchmal von Sarcoblasten oder Leukocyten aufgenommen.

Wie eben erwähnt, bieten die dicht im Sarcoplasma liegenden Körnchen (auf Längsschnitten) das Bild von körnigen Fäden oder Ketten dar. Dennoch begegnet man außer diesen Ketten auch ununterbrochenen Fäden, die sich ebenso lagern und färben wie die Ketten. Diese Fäden können hier und da unterbrochen sein. Die Konturen einiger Fäden sind ungerade, wie zahnartig; es macht den Eindruck, als ob diese Fäden durch Zusammenfließen einer Menge von Körnern gebildet werden. In anderen Fällen haben die Fäden gerade Konturen, als Ergebnis vielleicht eines mehr vollen Zusammenfließens der Körner. Ich muß bemerken, daß man Fäden verhältnismäßig selten beobachtet. Viel häufiger werden die Kettenbildungen angetroffen, in welchen man noch deutlich einzelne nicht zusammengeflossene Körner unterscheiden kann.

Die beschriebene Degeneration zeigt noch ein eigentümliches Bild. Namentlich in einigen Muskelschollen bemerkt man ein netzartiges Bild, dessen Maschen mit Hämatoxylin dunkelviolett gefärbt werden (Fig. 4, Taf. III). Dieses Netz erinnert gänzlich an das Bild der Cohnheimschen Felder. Seine Maschen sind meist durch ununterbrochene Linien gebildet, manchmal durch Körnchenreihen. Bekanntlich bilden sich die am Querschnitt der Muskelfasern sichtbaren Cohnheimschen Felder durch das Sarcoplasma und in darin gelagerten „interstitiellen Körnchen“, welche einzelne Fibrillen oder Gruppen von diesen voneinander trennen. Da die von mir eben beschriebenen Körnchen und Fäden im Sarcoplasma oder an Stelle desselben liegen, so ist es kein Wunder, daß sie an den Querschnitten einzelner Muskelfasern das Bild der Cohnheimschen Felder wiedergeben können. Der Befund einer Muskelscholle mit dem Mosaik der Cohnheimschen Felder auf den Längsschnitten ist nicht schwer zu erklären. Dazu muß man sich vorstellen, daß die Scholle sich bei der Muskelkontraktion so drehte, daß die Seite, welche früher mit der benachbarten Muskelscholle derselben Faser in Berührung war, sich parallel der Längsachse derselben und der Fläche des Präparates gelagert hat. Auf diese Weise ist der Querschnitt der in Schollen zerrissenen Muskelfasern sichtbar geworden.

Das eben beschriebene, das Bild der Cohnheimschen Felder wiedergebende Netz zeigt, daß man die auf den Längsschnitten sichtbaren Fäden wenigstens in vielen Fällen nicht für wirkliche im Sarcoplasma zwischen den Primitivfibrillen liegende Fäden halten darf. Solche Fäden muß man als optischen Effekt der Längsschnitte der degenerierten Sarcoplasmahüllen betrachten. Fast ein ebensolches Bild kann man erhalten, wenn man aus den Bienenstöcken eine dünne Platte parallel den Zellenwänden ausschneidet und von der Seite betrachtet.

Alle beschriebenen Formen der körnig-fadenförmigen Degeneration werden schon 24 Stunden nach der Einspritzung des Schlangengiftes in den Muskel beobachtet. Das Erscheinen von Körnern in Kettenform beobachtete ich in den Muskel-

fasern auch zwölf Stunden nach dem Versuche. Die Muskelschollen werden nach wenigen Tagen von Riesenzellen (Fig. 3, Taf. III) umgeben, die muskulöser Natur zu sein scheinen. Die Fäden werden in den Muskelschollen sehr lange konserviert: so wurden noch nach 26 Tagen (die längste Dauer unserer Versuche) deutlich Fäden darin sichtbar. Überhaupt Schollen mit körnig-fädiger Degeneration erweisen sich als sehr widerstandsfähig. Dies läßt sich dadurch beweisen, daß sogar noch 25—26 Tage nach der Einspritzung des Schlangengiftes, als die Regeneration des Muskelgewebes fast beendet war, diese Schollen zwischen den regenerierten Muskelfasern noch beobachtet wurden, während andere Schollen schon verschwunden waren. Die Beständigkeit dieser Schollen erwähnt auch Bukojemski[4], der die von mir gefundene Degeneration in seinen Versuchen beobachtete.

Was das Verhalten der Körnchen und Fäden zu Farblösungen und chemischen Reagentien anbetrifft, so färben sie sich, wie schon erwähnt wurde, mit Hämatoxilin und Safranin intensiv. Häufig färben sich die Körnchen an den Rändern stärker als im Zentrum. Mit Boraxkarmin, Pikrokarmin (Ranvier) und nach Gramm färben sie sich nicht. Bei Überfärbung des Präparates mit Methylenblau nehmen einige Körnchen eine sehr schwache blaue Farbe an.

Das Verhalten der Körnchen zu Hämatoxylin und ihr Aussehen legten den Gedanken nahe, ob sie nicht aus Kalk bestehen. Es wurden deshalb folgende Reaktionen auf Kalk ausgeführt. Die Reaktion mit Schwefelsäure gab ein negatives Ergebnis: es bildeten sich keine Gipskristalle. Diese Reaktion führte ich sowohl nach üblicher Methode aus, indem ich Schwefelsäure an den Rand des Deckglases brachte, wobei das Präparat im Wasser lag, als auch nach der Methode von Schujeninoff[32], wobei der Schnitt in 40° Spiritus sich befindet.

Bekanntlich lösen sich die im Organismus vorhandenen Kalksalze in Salzsäure. Demgemäß brachte ich die Schnitte in 0,5—1 prozentige Salzsäure, manchmal sogar auf 1—2 Tage. Es erwies sich, daß die Körnchen (und Fäden) sogar nach so langem Verweilen in Salzsäure sich nicht auflösten. Die Folge des langen Verweilens der Körnchen im Wasser war die, daß

sie die Fähigkeit, sich mit Hämatoxylin intensiv zu färben, verloren haben, und bei der Färbung viele von ihnen kaum angedeutet sind. Bei der Betrachtung der ungefärbten Schnitte sind in den Körnchen keine Veränderungen nachweisbar.

Übrigens gab eine Reaktion auf Kalk, vorgeschlagen von v. Kossa[16], Anlaß, manchmal an das Vorhandensein von Kalk in den Körnchen zu denken. Nach v. Kossa nehmen Körnchen von phosphorsaurem Kalk, wenn man die Schnitte 5 bis 10 Minuten in 5 prozentige Arg. nitr.-Lösung bringt, schwarze Färbung an. Ein Teil von unseren Körnchen wurden auch bei dieser Bearbeitung des Präparates schwarz gefärbt. Diese Reaktion wurde aber nur in jenen Versuchen erhalten, wo die Stückchen 24—48 Stunden nach der Einspritzung des Giftes in den Muskel herausgeschnitten wurden. In späteren Stadien gelang die Reaktion nicht.

Die Körnchen lösen sich nicht in 10 prozentigem Ätzkali, in Eisessig, Alkohol, Äther und änderten dabei ihr Aussehen gleichfalls nicht.

Welche chemische Natur haben nun diese Körnchen? Das positive Ergebnis in einigen Fällen der Reaktion von v. Kossa[16] drängt zur Annahme, daß sich in den Muskelschollen mit körnig-fadiger Degeneration manchmal phosphorsaurer Kalk ablagert. Behaupten kann man das jedoch nicht, noch weniger darf man vermuten, daß die Körnchen ausschließlich aus Kalk bestehen. Wenigstens spricht unbedingt dagegen das Ergebnis der Anwendung der üblichen Reaktionen (hauptsächlich die Unlöslichkeit in Salzsäure). Es ist vorzeitig, die Reaktion von v. Kossa als absolut beweisend für die Existenz von Kalk zu halten; außerdem haben wir sie nicht in allen Versuchen erhalten.

Man kann noch die Vermutung aussprechen, daß sich zunächst Kalk ablagert, welcher sich später auflöst und an seiner Stelle die beschriebene Degeneration hinterläßt. Ob diese Vermutung richtig ist, oder ob zuerst die Degeneration auftritt, welche die Ablagerung von Kalk begünstigt, oder ob beides falsch ist — lassen wir die Frage offen.

Bezüglich der Natur der Körnchen kann man eine Vermutung aussprechen, welche zu ihrer Bestätigung freilich weitere

Untersuchungen erheischt, namentlich ob diese Körnchen vielleicht in genetischer Beziehung zu den sog. „interstitiellen Körnchen“ stehen. Die „interstitiellen Körnchen“ oder „Myochondren“, wie sie Schneider[31] nennt, sind zuerst ausführlich von Koelliker[14] beschrieben worden. Sie liegen bekanntlich im Sarcoplasma der normalen Muskelfasern und auf dem Querschnitt der Faser, wie dies Koelliker[15] und Biedermann[2] schilderten. Sie beteiligen sich an der Bildung der Cohnheimschen Felder. Ihre Form ist rund. Die Körnchen der von mir beschriebenen Degeneration erinnern also durch ihre Form und ihre Lage an die „interstitiellen Körnchen“. Zugunsten der Verwandtschaft dieser beiden Körnchenarten spricht noch die Tatsache, daß die „Myochondren“ bei einigen Tieren auch in normalen Muskeln sich mit Hämatoxylin (Knoll[13] Rollet[28], Schneider[31]), und Safranin (Knoll[13]) färben.

Die Analyse der Untersuchungsergebnisse führt zum Schluß, daß die Veränderungen der quergestreiften Muskeln an der Injektionsstelle des Schlangengiftes keinen spezifischen Charakter tragen. Ebensolche Veränderungen wurden von verschiedenen Autoren bei der Wirkung verschiedener Gifte (vgl. S. III) auf Muskeln beobachtet. Etwas besonders charakteristisch für die durch Schlangengift geschädigten Muskeln ist die Infiltration derselben mit per diapedisen herausgetretenen roten Blutkörperchen. Jedenfalls beweist unsere Untersuchung, daß das Schlangengift durchaus kein alleiniges Nervengift ist, sondern daß es mit interessanten Eigenschaften behaftet ist, die eine ganze Reihe prägnanter Gewebsveränderungen hervorzurufen imstande sind.

Zum Schluß halte ich es für eine angenehme Pflicht, meinen innigsten Dank Herrn Prof. Wyssokowitsch auszusprechen, sowohl für das vorgeschlagene Thema, als für stetige Ratschläge und für die Bereitwilligkeit, bei der Ausführung der Arbeit helfend einzugreifen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Fig. 1. Ein Muskelfaserbruchstück mit körnig-fädiger Degeneration, in dem die Körnchen Ketten bilden. Versuch No. 11.

Fig. 2. Ein Muskelfaserbruchstück mit körnig-fädiger Degeneration, in die Körnchen ohne jede Ordnung liegen. Versuch No. 11.

Fig. 3. Eine Muskelscholle mit körnig-fädiger Degeneration, in eine Riesenzelle eingeschlossen. Ein Teil der Körnchen liegt in Form von Ketten, ein anderer ordnungslos. Versuch No. 14.

Fig. 4. Ein Muskelfaserquerschnitt mit körnig-fadiger Degeneration. Cohnheimsche Felder. Versuch No. 11.

Literatur.

1. Allgeyer, Über Veränderungen im menschlichen Muskel nach Kalomelinjektionen. Archiv f. Dermatologie und Syphilis, 1901, Bd. 55.
2. Biedermann, Zur Lehre vom Bau der quergestreiften Muskelfaser. Sitzungsberichte der mathemat.-naturwissensch. Klasse der Kais. Akademie der Wissenschaften. Wien 1876, III. Abteil., Bd. 74.
3. Böttcher, Über Ernährung und Zerfall der Muskelfasern. Dieses Archiv 1858, Bd. 13.
4. Bukojemski, Zur Frage über die Heilung der Bauchwandwunde nach Laparatomie. Zeitschrift f. Geb. und Gynäkologie. Petersburg. 1903 (russisch).
5. Busse, Über syphilitische Entzündungen der quergestreiften Muskeln. Arch. f. klinische Chirurgie, 1903, Bd. 69.
6. Erbkamm, Beiträge zur Kenntnis der Degeneration und Regeneration von quergestreifter Muskulatur nach Quetschung. Dieses Archiv. 1880, Bd. 79.
7. Erhardt, Zur Kenntnis der Muskelveränderungen bei der Trichinose des Kaninchens. Zieglers Beiträge, 1896, Bd. 20.
8. Feoktistow, Eine vorläufige Mitteilung über die Wirkung des Schlangengiftes auf den tierischen Organismus. Memoire de l'Académie imperiale des sciences de Pétersbourg, 1889, VII. Serie, T. 36.
9. Fujinami, Über die histologische Veränderung des Muskelgewebes bei der Lepra und eine besondere Wucherung und Hyperchromatose der Muskelkerne. Dieses Archiv, 1900, Bd. 161.
10. Derselbe, Über das histologische Verhalten des quergestreiften Muskels an der Grenze bösartiger Geschwülste. Dieses Archiv. 1900, Bd. 16.
11. Heidelberg, Zur Pathologie der quergestreiften Muskeln. Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, 1878, Bd. 8.
12. Hoffmann, Über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern, insbesondere beim Typhus abdominalis. Dieses Archiv, 1867, Bd. 40.
13. Knoll, Über protoplasmaarme und protoplasmareiche Muskulatur. Denkschrift der mathemat.-naturwissenschaftlichen Klasse der kais. Akademie der Wissenschaften, Wien. 1891.
14. Koelliker, Einige Bemerkungen über das Eindringen der Hautnerven und den Bau der Muskeln. Zeitschrift f. wissenschaftliche Zoologie. 1857, Bd. 8.

15. Koelliker, Über die Cohnheimschen Felder der Muskelfasern. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, 1866, Bd. 16.
16. Konstantinowitsch, Zur Frage über die Fettdegeneration. Kiew, 1903 (Russisch).
17. v. Rossa, Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen.
18. Kraske, Experimentelle Untersuchungen über die Degeneration der quergestreiften Muskeln. Halle, 1878.
19. Leser, Untersuchungen über ischämische Muskellähmungen und Muskelkontrakturen. Leipzig, 1884.
20. Litten, Über embolische Muskelveränderungen und die Resorption toter Muskelfasern.
21. Metschnikoff, La phagocytose musculaire. Atrophie des muscles pendant la transformation des Batraciens. Annales Pasteur. 1892, T. 6.
22. Nauwerk, Über Muskeldegeneration nach Verletzungen. Jena. 1890.
23. Neumann, Über die von Zenker beschriebenen Veränderungen der willkürlichen Muskeln bei Typhusleichen. Archiv f. Heilkunde, 1868.
24. Ostertag, Die tödliche Nachwirkung des Chloroforms. Dieses Archiv. 1889, Bd. 118. Zit. nach Konstantinowitsch [16]).
25. Perroncito, Contribution à la pathalogie du tissu musculaire. Archives italiennes de Biologie, 1882, T. 1.
26. Popoff, Über die Veränderungen des Muskelgewebes bei einigen Infektionskrankheiten. Dieses Archiv, 1874, Bd. 61.
27. Rachmaninow, Zur Frage der Regeneration quergestreifter Muskelfasern. Moskau, 1881.
28. Rollet, Untersuchungen über den Bau der quergestreiften Muskeln. Denkschriften d. Wien. Akademie der Wissensch. Math.-naturw. Klasse. 1886, Bd. 51.
29. Saltykow, Über Entzündung der quergestreiften Muskeln. Dieses Archiv. 1903, Bd. 171.
30. Schäffer, Über die histologischen Veränderungen quergestreifter Muskelfasern in der Peripherie von Geschwülsten. Dieses Archiv, 1887, Bd. 110.
31. Schneider, Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere. 1902.
32. Schujeninoff, Muskelverkalkung. Zeitschr. f. Heilkunde, 1897, Bd. 18.
33. Sokolow, Über die Entwicklung des Sarcoms in den Muskeln. Dieses Archiv, 1873, Bd, 57.
34. Stöhr, Lehrbuch der Histologie. 5. Auflage. Zit. nach Walbaum [37]).
35. Volkmann, Über die Regeneration des quergestreiften Muskelgewebes beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beitr., 1893, Bd. 12.
36. Wagener, Über das Verhalten der Muskeln im Typhus. Arch. f. mikrosk. Anatomie, 1874, Bd. 10.
37. Walbaum, Untersuchung über die quergestreifte Muskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Fettinfiltration. Dieses Archiv, 1899, Bd. 158.

38. Waldeyer, Über die Veränderungen der quergestreiften Muskeln bei der Entzündung und dem Typhusprozeß, sowie über die Regeneration derselben nach Substanzdefekten. Dieses Archiv, 1865, Bd. 34.
39. Zahn, Die degenerativen Veränderungen der Zwerchfellmuskulatur, ihre Ursachen und Folgen. Dieses Archiv, 1878, Bd. 73.
40. Zeliony, Neue Art körniger Degeneration der quergestreiften Muskelfasern. Russki Wratsch, 1903. No. 18 (russisch).
41. Zenker, Über die Veränderungen der willkürlichen Muskeln bei Typhus abdominalis. Leipzig, 1864.

V.

Über die Schafferschen Magenschleimhautinseln der Speiseröhre.

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Königlichen Hygienischen Institutes in Posen.)

Von

Dr. med. K. Schwalbe,

Oberarzt im Feldart.-Regt. No. 20, früher kommandiertem Assistenten der Abteilung, jetzt kommand. Assistenten a. d. chirurg. Universitätsklinik in Bonn.

(Mit 2 Textfiguren.)

Nebst einem Nachtrag von Prof. Dr. Lubarsch.

Im Jahre 1897 lenkte J. Schaffer in einem Vortrage „Über die Drüsen der menschlichen Speiseröhre“ und dann in seinen „Beiträgen zur Histologie menschlicher Organe (VI Oesophagus)“ die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Drüsenart im oberen Abschnitte der Speiseröhre, die er wegen ihrer Ähnlichkeit mit den Drüsen der Kardiaregion als obere Kardiadrüsen bezeichnete. Bezüglich ihrer Lage gibt er an: „Ich habe diese Drüsen ausschließlich in den Seitenbuchten des Oesophagus meist etwas dorsalwärts verschoben und zwar bilateral symmetrisch, wenn auch nicht stets in gleicher Höhe gefunden. Ihr Sitz schwankte zwischen dem Ringknorpel und dem 4. bis 5. Trachealringe, doch scheinen sie auch in tieferen Teilen des Oesophagus vorkommen zu können, wie aus einem kürzlich von Eberth mitgeteilten Falle hervorgeht“. Dieses Drüsenlager beschränkt sich nach Schaffer ausschließlich auf die Schleimhaut, durchbricht demnach die Muscularis mucosae nicht, sondern sitzt derselben dicht auf, im Gegensatz zu allen übrigen Drüsen des Oesophagus, welche ausschließlich in der Submucosa liegen. Über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Drüsen äußert sich Schaffer folgendermaßen: „Ich habe diese Drüsen nunmehr in der Mehrzahl der untersuchten Fälle gefunden und

zwar, was mir besonders bemerkenswert erscheint, nicht nur bei Erwachsenen bis zu 63 Jahren, sondern auch bereits bei einem dreimonatigen Embryo als bilateral symmetrische Anlage kurzer mit hellen Zellen ausgekleideter Schläuche". Schaffer hat bei zehn untersuchten Fällen 7 mal derartige Drüsenlager gefunden und glaubte, daß der negative Befund in den übrigen drei Fällen auf die Schwierigkeit der Untersuchung, bedingt durch die Kleinheit und individuelle Lageverschiedenheit dieser Drüsen, zurückzuführen sei. Er hält demnach das typische Vorkommen dieser Drüsen beim Menschen für sehr wahrscheinlich.

Nach Schaffer besitzen diese Drüsen einen ausgesprochenen tubulösen Bau mit geteilten, am Ende gewundenen Schläuchen, aus welchen sich ein in seiner Weite mit den Drüsenschläuchen übereinstimmender, manchmal ampullenförmig erweiterter Ausführungsgang entwickelt, der bis zu seiner Mündung mit hellem, einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet bleibt. Die Ausmündung findet stets an der Spitze der Papillen statt, entweder einzeln oder zu zweien, oft auf mehreren benachbarten Papillen. Häufig findet man aber auch wohl abgegrenzte Drüsenpakete aus dicht aneinander gedrängten Schläuchen, so daß hier in großem Bezirke das Pflasterepithel unterbrochen und durch ein zylindrisches Schleimepithel ersetzt ist, und man den Eindruck gewinnt, als sei in den Oesophagus ein Stück Magenschleimhaut eingepflanzt. In einem der Schafferschen Fälle betrug die Ausdehnung des Drüsenlagers in kranio kaudaler Richtung 6½, in transversaler 4 mm, in einem anderen dagegen nur 0,6 mm und 0,8 mm. Schaffer gibt dementsprechende Abbildungen seiner Präparate. Das zylindrische, kegelförmige Epithel der Drüsenschläuche erinnert in Form und mikrochemischem Verhalten sehr an das der Kardia- und Brunnerschen Drüsen. Es färbt sich weder mit Delafields Hämatoxylin-Lösung noch mit Mucinkarmin, womit die Schleimdrüsen des Pharynx und Oesophagus sich in geladenem Zustande stets intensiv färben. Zwischen diesen hellen, schwach färbbaren Drüsenzellen der Endschläuche finden sich gar nicht selten polygonale, körnig protoplasmatische Zellen ganz nach Art der Belegzellen im Halsstück der Magenfundusdrüsen eingeschaltet. Diese Zellen zeigen auch das gleiche färberische Verhalten wie die Belegzellen des Magens und treten nach Eosin- und Kongorotfärbung besonders deutlich hervor. Die hohen Zylinderzellen der Ausführungsgänge, besonders der ampullenförmig erweiterten, zeigen dagegen noch oft Schleimfärbung.

Nach dieser eingehenden Schilderung der Schafferschen Befunde will ich noch kurz die einschlägige Literatur anführen. Ich benutze dabei zum Teil die von Oppel in seinem Lehrbuch „Vergleichende mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere" gemachte Zusammenstellung und die Angaben Schaffers.

Als erster beschreibt Rüdinger in seinen „Beiträgen zur Morphologie des Gaumensegels und Verdauungsapparates" derartige Drüsen am Eingang des Oesophagus ohne Angabe, wie oft er derartige Befunde angetroffen hat. Lautenschläger, der diese Angaben nachprüfte, konnte diese

Befunde nicht bestätigen (Beiträge zur Kenntnis der Halseingeweide des Menschen. Inaug.-Diss. Würzburg 1887). Krause erwähnt in seinem „Handbuche der menschlichen Anatomie" das Vorkommen einer tubulösen Drüse am oberen Ende des Oesophagus als Varietät. Fast gleichzeitig mit Schaffer veröffentlicht Eberth einen Fall von Magenschleimhaut im unteren Drittel des Oesophagus. In der Münchner Mediz. XI 22. 98 veröffentlicht Hildebrandt einen Fall von Magenschleimhaut im Oesophagus aus dem Eppendorfer Krankenhause und bald darauf F. Kühne in diesem Archiv 158, 99 einen gleichen Fall, der ihm von Prof. Lubarsch in Rostock zur Verfügung gestellt worden war. Auch Stöhr erwähnt in der neuesten Auflage seines Lehrbuches in einer Anmerkung das Vorkommen von Magendrüsen im oberen Abschnitte des Oesophagus ohne Angabe, ob es sich dabei um eigene Befunde oder die Angaben Schaffers handelt.

Von Prof. Lubarsch ist dem Vorkommen derartiger Drüsenlager am oberen Ende des Oesophagus schon seit längerer Zeit besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden. Unter seiner Leitung habe ich an dem Leichenmaterial, das der Pathologisch-anatomischen Abteilung des hiesigen hygienischen Institutes zur Verfügung stand, eingehende Untersuchungen über das Vorkommen von Magenschleimhaut im Oesophagus angestellt. Schon bei der Sektion wurde der makroskopischen Besichtigung des Oesophagus besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Sehr zugute kam der Untersuchung die außerordentliche Frische des Leichenmaterials. Selten wurde die Sektion später als zwölf Stunden nach erfolgtem Tode vorgenommen. Nachdem der Pharynx zwischen rechter Tonsille und Zungenwurzel und der Oesophagus entsprechend auf der rechten Seite aufgeschnitten und gründlich gereinigt war, wurden Pharynx und Oesophagus stark angespannt, so daß auch ganz kleine Unterbrechungen der Schleimhaut sichtbar wurden. In den einschlägigen Fällen fanden sich nun in Höhe des 1. bis 8. Trachealringes zuweilen auch tiefer, einseitig und auch beiderseits, vereinzelt oder in größerer Anzahl größere und kleinere, leicht erhabene, scharf abgegrenzte, braungelbe, sammetartige Unterbrechungen der Schleimhaut vor. Am auffallendsten war die gelbbraune Farbe der betreffenden Stellen, die sich scharf von der blaßroten Oesophagusschleimhaut abhob. Je frischer das Material war. um so deutlicher waren die Bilder. Sie wurden jedoch mit der fortschreitenden Zersetzung sehr schnell undeutlich. Die

Stellen nahmen eine graurote und schließlich schmutziggraue Farbe an, so daß es, da auch die andern Merkmale schnell an Deutlichkeit abnahmen, oft wenige Stunden nach der Sektion bei einer nochmaligen Demonstration nur noch mit Mühe gelang, Stellen aufzufinden, die bei der Sektion deutlich als Magenschleimhautinseln zu erkennen waren. Auch das Verdauungsstadium übt anscheinend einen Einfluß auf die Deutlichkeit der betreffenden Stellen aus. Bei Personen die in der Höhe der Verdauung zugrunde gehen, heben sich die Magenschleimhautinseln deutlicher ab. Ganz besonders deutlich war dies in zwei Fällen. In dem einen Falle handelte es sich um einen 36jährigen Mann, der bei einem Bau verunglückt und infolge eines Schädelbruches zugrunde gegangen war. Die an der vorderen wie hinteren Wand gelegenen Magenschleimhautinseln ragten über das Niveau der Oesophagusschleimhaut hervor und hoben sich durch ihre braune Farbe und scharfen Ränder besonders deutlich von der blaßgrauen Umgebung ab. Außerdem war der ganze lymphatische Apparat der Verdauungsorgane deutlich geschwellt. In dem zweiten Falle handelte es sich um einen 31jährigen Mann, der gleichfalls bei einem Bau verunglückt und infolge Zerreißung des Halsmarkes ad exitum gekommen war. Es fanden sich bei der Sektion in der wenig geröteten Speiseröhrenschleimhaut in der Höhe des 1. bis 4. Trachealringes an der vorderen Wand vier linsengroße Herde, die deutlich hervorragten und in denen der weißliche Epithelbezug unterbrochen war und ein bräunlicher, sammetartiger Grund zutage trat. Ein ähnlicher Herd fand sich auch auf der hinteren Wand. Auch in diesem Falle fand sich eine deutliche Verdauungsschwellung des follikulären Apparates des gesamten Verdauungstraktus vor. Beide Fälle, besonders der letztere boten die deutlichsten bisher hier beobachteten Bilder dar. Ganz besonders auffallend war die intensiv braune Farbe und das deutliche Hervorspringen der betreffenden Herde. Die Erhabenheit ist selten derartig ausgesprochen und in den meisten Fällen nur sehr gering, bisweilen auch gar nicht vorhanden. Jedenfalls unterscheiden sich aber derartige Magenschleimhautinseln von den im Oesophagus so häufig vorkommenden Erosionen, mit welchen sie am ehesten verwechselt werden könnten,

durch das Fehlen einer Niveaudifferenz, die bei den einfachen Erosionen Regel ist. Von tuberkulösen Geschwüren des Oesophagus unterscheiden sich derartige Herde, abgesehen davon. auch durch ihre scharfen glatten Ränder, die mit Ausnahme von zwei Fällen stets vorhanden waren. In dem einen dieser Fälle fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung ein starker Zerfall des stark erweiterten Ausführungsganges und des gesamten Drüsenlagers vor. Nur die gewundenen Endschläuche waren noch unverändert. In dem zweiten Falle, bei dem die Sektion später als 24 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, ist aller Wahrscheinlichkeit nach die vorgeschrittene Verwesung dafür verantwortlich zu machen. In beiden Fällen aber fiel bei der makroskopischen Betrachtung die rauhe sammetartige Beschaffenheit der betreffenden Partien gegenüber der glatten Oesophagusschleimhaut auf. Die rauhe Beschaffenheit der Magenschleimhautinseln erwies sich auch bei den oben erwähnten Nachuntersuchungen und Demonstrationen der betreffenden Organe als das am längsten deutliche Kriterium.

Die Größe derartiger Magenschleimhautinseln ist, wie schon Schaffer betont, eine sehr verschiedene. Am häufigsten hatten die einzelnen Herde knapp Linsengröße, doch finden sich häufig auch kleinere Herde vor, die sicher häufig übersehen werden, da sie oft nur als stecknadelspitzgroße Einziehungen auf der Höhe kleiner weißlichen Erhabenheiten erscheinen. Stets aber zeigten diese Einziehungen eine bräunliche Farbe und unterschieden sich dadurch deutlich von geschwellten Follikeln und Schleimdrüsen. Derartige kleine Herde sind fast stets in der Mehrzahl vorhanden. Größere Herde von 1 bis 2 cm Länge und 0,5 bis 1 cm Breite sind seltener und dann fast stets in der Einzahl vorhanden, Finden sich mehrere derartige Herde vor, so sind dieselben meist in Längsreihen angeordnet, gehen ineinander über oder sind nur durch ganz schmale Brücken normaler Speiseröhrenschleimhaut voneinander getrennt, so daß es häufig zur Bildung von Achterformen und kleinen Ketten kommt.

Nach den am hiesigen Institut angestellten Untersuchungen fanden sich derartige Schleimhautinseln an der vorderen wie

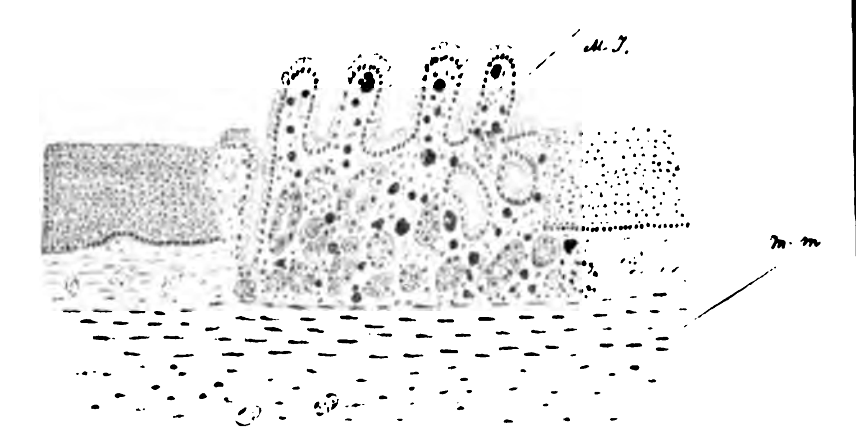
an der hinteren Wand vor. Jedoch nur in einem Drittel aller Fälle fanden sich diese Herde an der vorderen und hinteren Wand gleichzeitig vor. Das Gebiet, in dem Magendrüsen im Oesophagus gefunden wurden, reicht vom 1. bis 8. Trachealringe, doch kamen vereinzelt auch noch tiefer solche Befunde vor. So fanden wir einmal in Höhe des 13. Trachealringes, einmal sogar am Beginn des unteren Drittels derartige Drüsenlager vor. Auf die Verschiedenheit der Lage und Häufigkeit der Schafferschen Befunde werde ich später noch eingehen.

Gestützt auf die oben angegebenen Kriterien gelang es mit der Zeit, schon aus der makroskopischen Betrachtung mit ziemlicher Sicherheit die Diagnose auf Magenschleimhaut im Oesophagus zu stellen. Beim Abschluß dieser Untersuchungen wurde in dieser Beziehung nur selten eine Fehldiagnose gestellt. In jedem Falle wurde natürlich die makroskopische Diagnose durch das Mikroskop noch bestätigt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die betreffenden Stücke aufgespannt, in Formalin und Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die so behandelten Stücke wurden größtenteils in Serienschnitte von 5 bis 10 μ Dicke zerlegt. Die Färbung der Präparate wurde mit Hämatoxylin - Säurebraun und Hämatoxylin - van Gieson vorgenommen. Nur in einigen Fällen, auf die ich noch näher einzugehen haben werde, wurden Spezialfärbungen angewandt.

Nach dem mikroskopischen Bilde haben wir zwei verschiedene Gruppen von einander zu unterscheiden: 1. Drüsenbefunde, die mehr den Charakter von Kardiadrüsen haben und nur vereinzelt Belegzellen erkennen lassen, und 2. typische Magenschleimhautinseln. In den ausgesprochenen Fällen der letzten Gruppe findet sich folgendes mikroskopische Bild. Das glatt verlaufende, geschichtete Plattenepithel des Oesophagus ist plötzlich unterbrochen und durch ein hohes, einschichtiges Zylinderepithel ersetzt, dessen Oberfläche tiefe Buchten und Grübchen zeigt, die durch mehr oder weniger breite, follikulären Charakter zeigende Bindegewebsleisten von einander getrennt sind, ein Bild das den Vorräumen und Zotten der Magenschleimhaut völlig entspricht (Fig. 1). In die Buchten und Grübchen münden ein oder mehrere Drüsenausführungsgänge,

die bis zu ihrer Mündung mit hohem, schwach färbbaren Zylinderepithel ausgekleidet sind. Nach unten hin setzen sich diese Ausführungsgänge in tubulöse, stark gewundene Drüsenschläuche fort, so daß bei senkrecht zur Oberfläche geführten Schnitten die Ausführungsgänge längs oder schräg, die Endschläuche aber quer getroffen erscheinen. Das Epithel der Endschläuche ist gleichfalls einschichtig, mit Säurebraun



Schnitt durch die Speiseröhre mit Magenschleimhautinseln (M. I.), rechts und links das Plattenepithel. M. m. = Muscularis mucosae.

schwach färbbar, aber etwas niedriger und mehr kegelförmig als in den Ausführungsgängen. Zwischen diesen schwach färbbaren Zellen findet man aber sowohl in den Endstücken wie den Ausführungsgängen größere, körnige, mit Säurebraun intensiv färbbare Zellen, die also nach Form, Größe und färberischem Verhalten den Belegzellen des Magens entsprechen und das Bild der typischen Magenschleimhaut vervollständigen. Freilich nicht in allen Fällen habe ich derartige, gut erhaltene Bilder bekommen. Das Oberflächenepithel war in vielen Fällen nur noch in der Tiefe der Grübchen erhalten oder fehlte ganz. Dasselbe war denn entweder schon bei Lebzeiten des betreffenden Individuums durch die vielen Schädlichkeiten, denen ja die Oesophagusschleimhaut ausgesetzt ist, oder erst postmortal bei nicht ganz frisch gehärteten Präparaten zu-

grunde gegangen. Auch die Zottenbildung war nicht in allen Fällen gleich deutlich ausgesprochen.

Bei der anderen Gruppe von Fällen, die mehr den Kardiadrüsen entsprechen, handelt es sich nur um ganz kleine Drüsenlager. Diese liegen unter dem ununterbrochenen Plattenepithel der normalen Oesophagusschleimhaut oder durchbrechen dieses nur auf der Höhe einer Papille mit einem oder mehreren Ausführungsgängen, die bis zu ihrem Ende einschichtiges Zylinderepithel haben. Auch das Drüsenepithel selbst besteht aus einschichtigen, hellen, schwach färbbaren Zylinderzellen, zwischen denen sich nur ganz vereinzelt typische Belegzellen finden. In vier Fällen habe ich diese vollständig vermißt.

Bei beiden Arten von Drüsenlagern ist der auffallendste Unterschied den übrigen Oesophagusdrüsen gegenüber ihre ausschließliche Lage oberhalb der Muscularis mucosae. Man sieht in den entsprechenden v. Gieson-Präparaten die gelbgefärbten Muskelfasern der etwas verstärkten Muscularis mucosae sackartig um das Drüsenlager herumziehen. Alle übrigen Drüsen des Oesophagus, die sich bei Hämatoxylinfärbung durch ihre blaue Farbe deutlich als Schleimdrüsen kennzeichnen, liegen unter der gelbgefärbten Muskelschicht. Nur die Ausführungsgänge durchbrechen diese Schicht und haben von da ab geschichtetes Plattenepithel. In vielen Präparaten konnte die verschiedene Lage beider Drüsenarten zur Muscularis mucosae gleichzeitig beobachtet werden.

Soweit entsprechen meine mikroskopischen Befunde ganz den Schafferschen Angaben. Es fragt sich nun aber, ob in der Tat die Schaffersche Anschauung, daß es sich hier um durchaus normale, bei jedem Individuum vorkommende Bildungen handelt, zu Recht besteht. Nach dieser Richtung hin sind nun freilich die makroskopischen Untersuchungen allein nicht entscheidend. Wir haben unter im ganzen 450 Sektionen (von 1. 4. 02 bis 31. 3. 03), bei welchen auf das sorgfältigste auf das Vorkommen dieser Magenschleimhautinseln geachtet wurde, sie nur 60 mal, d. h. in 13,3 p. c. aller Fälle mit bloßem Auge finden können. Es war deshalb nötig, auch solche Fälle noch genauer mikroskopisch zu untersuchen, bei denen die Inseln bei der makroskopischen Betrachtung fehlten.

Es wurden im ganzen 25 Fälle untersucht und zwar 1. von zwei Föten im Alter von sechs bezw. acht Monaten, 2. von drei Kindern im Alter von 2½ Monaten bis 1½ Jahren und 3. von 20 Erwachsenen der vorschiedensten Altersklassen. In einem Teil dieser Fälle war die Speiseröhrenschleimhaut im oberen Drittel überhaupt glatt und zeigte keine drüsenartigen Hervorragungen; in 18 Fällen waren dagegen rundliche Erhebungen da, die größeren Schleimdrüsenlagern zu entsprechen pflegen. Es war natürlich nicht möglich, in allen Fällen lückenlose Serienuntersuchungen vorzunehmen. In sieben Fällen ist dies aber geschehen. Das Resultat war, daß nur in vier Fällen mikroskopisch Magenschleimhautinseln oder Kardiadrüsen entdeckt werden konnten. In diesen Fällen, die sich auf eine fötale, eine kindliche und zwei erwachsene Speiseröhren beziehen, waren die Inseln zwar durchaus typisch in der subepithelialen Schicht gelegen und mit vereinzelten Belegzellen versehen, das Deckepithel war aber meist erhalten und nur in einem Falle an einer kleinen Stelle durch Zylinderepithel ersetzt; sie erstreckten sich auch nur auf wenige Schnitte. In allen übrigen 21 Fällen aber waren keine Abweichungen von dem normalen Bau der Speiseröhre zu finden. Will man nun auch selbst zugeben, was ja bei der Kleinheit der von uns gefundenen Kardiadrüsen und Magenschleimhautinseln berechtigt ist, daß eine lückenlose Serienuntersuchung vielleicht noch in dem einen oder anderen dieser Fälle positive Ergebnisse gezeitigt hätte, so wäre es doch sicher zu weit gegangen, eine solche Annahme auf alle Fälle auszudehnen. Ich komme daher zu dem Schluß, daß wir nicht berechtigt sind, die Magenschleimhautinseln und Kardiadrüsen des oberen Speiseröhrendrittels als normale Gebilde anzusehen.

Auch noch in einem anderen Punkte sind meine Untersuchungsergebnisse nicht ganz in Übereinstimmung mit denjenigen S c h a f f e r s zu bringen. S c h a f f e r hebt hervor, daß die Anlage der Kardiadrüsen stets eine bilateral-symmetrische sei. Soweit die makroskopisch sichtbaren Magenschleimhautinseln in Betracht kommen, trifft dies nicht zu. Nur in einem Drittel meiner Fälle (20 von 60) war die Anlage bilateral. Alle übrigen zeigten entweder nur an der vorderen oder nur

an der hinteren Wand derartige Drüsenlagen, ohne eine von beiden in auffallender Weise zu bevorzugen. In drei Fällen habe ich bei einseitiger Anlage das entsprechende Stück der gegenüberliegenden Wand in Serienschnitte zerlegt, ohne dabei auf die gleichen Drüsenlager gestoßen zu sein. Die bilaterale Anlage ist demnach recht häufig, aber nicht regelmäßig.

Endlich wurde, wenn auch nicht in so systematischer Weise wie im oberen Drittel der Speiseröhre, auf das Vorkommen der Magenschleimhautinseln im unteren Drittel geachtet. Man muß hierbei zwei Dinge unterscheiden. Am Übergang der Speiseröhre in den Magen ist die Epithelgrenze keineswegs stets eine ganz glatte. Gar nicht selten wird die Grenze von einer sehr unregelmäßig und zackig verlaufenden Linie gebildet. In solchen Fällen findet man, recht häufig schon makoskropisch sichtbar, bis etwa 2 cm oberhalb der Kardia reichende, kleine typische Magenschleimhautinseln, die sich auch mikroskopisch in nichts von denen des oberen Drittels unterscheiden. Außerdem finden sich auch noch höher gelegene richtige Kardiadrüsen, die ausnahmsweise auch Belegzellen enthalten. Niemals aber waren typische Magenschleimhautinseln vorhanden.

Wenden wir uns nun zur Frage der Genese und Bedeutung dieser interessanten Bildungen, so können wir Schaffer ohne weiteres darin beistimmen, daß es sich nicht um embryonale Verlagerungen oder Versprengungen handelt, wie Eberth dies für seinen Fall angenommen hatte. Diese Anschauung könnte berechtigt erscheinen für die in der Nähe der Kardia auftretenden Inseln bei unregelmäßiger Begrenzung des Speiseröhrenmagenepithels, kann aber nicht Anwendung finden für die im oberen Drittel an durchaus typischen Stellen gelegenen Inseln. Denn es wäre ganz unverständlich, warum Magenschleimhaut immer nur an diese verhältnismäßig geschützten, hochgelegenen Stellen, fast nie aber an die dem Magen nähergelegenen Speiseröhrenabschnitte verlagert werden sollte. Es erscheint vielmehr wahrscheinlich, daß man es mit einer Hemmungsbildung zu tun hat, indem Reste des entodermalen, primären Darmepithels erhalten bleiben und späterhin die Entwicklung zu typischer Magenschleimhaut

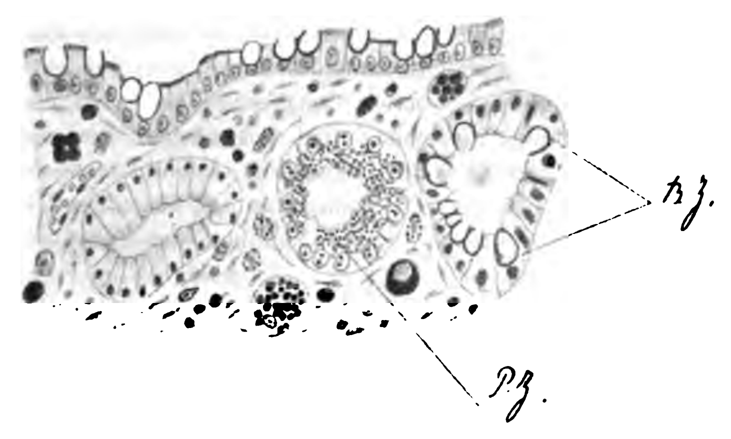
durchmachen, indem hier aus irgendwelchen Gründen die Metaplasie zu verhornendem Plattenepithel ausbleibt. Es wäre vielleicht auch denkbar, daß bei der normalen Entwicklung gar keine Umwandlung des entodermalen Epithels in ektodermales stattfindet, sondern letzteres von der Mundhöhle her das Flimmerepithel verdrängt. Die Lokalisation der Schafferschen Inseln in den geschützten Buchten würde dadurch gut erklärt werden. Ich wage aber, da ich über eigene embryologische Untersuchungen nicht verfüge, keine Entscheidung, ob diese Annahme mit den Tatsachen im Einklang zu bringen ist. Unter allen Umständen aber müssen wir die Magenschleimhautinseln von erhaltenen Resten des primären entodermalen Epithels ableiten.

Ich möchte dabei noch besonders hervorheben, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die typischen großen Magenschleimhautinseln erst im Laufe des extrauterinen Lebens zu ihrer vollkommenen Ausbildung gelangen. Dafür spricht zunächst der Umstand, daß die großen Inseln sich weit häufiger bei Erwachsenen, als bei Kindern oder gar Föten finden. Zwar kommen sie auch bei letzteren vor, wie schon Schaffer gezeigt hat, doch ist der Befund sicher ein Ausnahmebefund, da ich bei zahlreichen Föten die makroskopischen Inseln immer vermißte. Es spricht dafür aber auch die Erfahrung, daß diese Magenschleimhautinseln ein ganz eigenartiges, von den übrigen Speiseröhrenabschnitten unabhängiges Leben führen.

Sie verhalten sich nämlich in jeder Beziehung in pathologisch-anatomischer Hinsicht wie Magenschleimhaut und sind imstande, die gleichen Veränderungen wie diese durchzumachen, besonders bei entzündlichen Vorgängen.

Diese Veränderungen betreffen sowohl die Bindegewebe wie das Epithel. Die Bindegewebsleisten sind in vielen Fällen verbreitert und von polynucleären Bindegewebszellen durchwandert. Daneben finden sich in mehr oder weniger großer Anzahl, schon ungefärbt als glänzende Kugeln erscheinende Gebilde vor. Bei Säurebraunfärbung erscheinen sie als scharf begrenzte, homogene hellgelbe, rundlichovale Gebilde, die einen oder mehrere seitlich gelegene Zellkerne enthalten. Es handelt sich um hyaline Zellen, wie sie so häufig bei atropischen und entzündlichen Vorgängen der Magenschleimhaut zu

finden sind. In einigen Fällen war das Auftreten hyaliner Zellen außerordentlich massenhaft, nur in einer geringen Anzahl wurden sie ganz vermißt. In einigen Fällen und besonders in allen den, in welchen reichlich hyaline Kugeln und Zellen vorhanden waren, traten auch acidophile Leukocyten und Bindegewebszellen auf.



Aus einer Magenschleimhautinsel;
Vorkommen von Becherzellen (B. Z.), Panethsche Zellen (P. Z.) und hyaline Zellen und Kugeln; starke Vergr.

Seltener sind die Veränderungen des Epithels. In einigen Fällen, doch nur selten beobachtet, fand sich sowohl das Deckepithel wie das Epithel der Vorräume untermischt mit richtigen Becherzellen, die teils noch die typische Schleimreaktion gaben, teils den Schleim bereits an die Oberfläche entleert hatten. In einem Falle traten auch noch in den Drüsenräumen richtige Panethsche Zellen auf, d. h. große Zellen mit basal gelegenem Kern und ziemlich mächtigen acidophilen Granulis. In demselben Falle waren auch die Deckepithelien derartig hoch zylindrisch und ebenfalls hier und da von Becherzellen durchsetzt, daß durchaus das Aussehen von Darmepithel vorhanden war. Man braucht diese kurze Schilderung nur mit den ausführlichen Angaben zu vergleichen, wie sie von A. Schmidt und vor allem von Lubarsch über die Veränderungen der Magenschleimhaut bei chronisch entzünd-

4. Besondere Beziehungen zu pathologischen Prozessen der Speiseröhre, wie Krebs und Pulsionsdivertikel, kommen den Schafferschen Inseln nicht zu, nur entwickeln sich zuweilen Cysten in ihnen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten früheren Chef, Herrn Prof. Dr. Lubarsch, für die Anregung zu dieser Arbeit und die weitgehende Unterstützung bei ihrer Anfertigung meinen Dank abzustatten.

Nachtrag zu vorstehender Arbeit.

Von
Professor Dr. O. Lubarsch.

Die Ergebnisse der vorstehenden Arbeit lagen bereits Ende August des Jahres 1903 vor und sollten von mir auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im September 1903 vorgetragen werden, was aber unterbleiben mußte, da ich im letzten Augenblick am Erscheinen verhindert wurde. Auch das Manuskript von Herrn Dr. Schwalbe wurde mir bereits im Dezember 1903 übergeben; infolge von Erkrankung konnte ich es aber erst bis Mitte Februar 1904 erledigen.[1]) — Seitdem sind nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, die von Dr. Schwalbe nicht berücksichtigt werden konnten, auf die aber wenigstens kurz einzugehen, unerläßlich erscheint. Zunächst befinden wir uns mit Ruckert,[2]) Schridde,[3]) Glinski[4]) und schließlich auch Schaffer[5]) selbst darin in Übereinstimmung, daß die Magenschleimhautinseln nicht konstant in der Speiseröhre vorhanden sind; den hohen Prozentzahlen Schaffers und Schriddes (etwa 70 p. c.) stehen die sehr niedrigen von Glinski (6 p. c.) gegenüber, während unsere sich mehr in der Mitte zwischen beiden Extremen bewegen. Es ist sicher, daß man sich nicht allein

[1]) Die Verzögerung des Druckes ist darauf zurückzuführen, daß das von der Redaktion dem Autor zur Berücksichtigung der neuesten Literatur zurückgegebene Manuskript erst am 11. Oktober 1904 wieder eingeliefert wurde. Red.

[2]) Dieses Archiv Bd. 175 S. 16. [3]) Dieses Archiv Bd. 175 S. 1. [4]) Bullet. de l'Acad. d. scienc. d. Cracovie, Nov. 1903. [5]) Dieses Archiv Bd. 177 S. 181.

an die makroskopische Betrachtung halten darf; je weniger Fälle man untersucht und dementsprechend besonders eingehend zu untersuchen Zeit hat, um so seltener wird das Ergebnis ein negatives sein. Immerhin scheint es doch, daß die von Schridde und Schaffer angegebenen Zahlen etwas zu hoch sind. Das ist aber für die Frage, ob man es mit einem normalen Befund zu tun hat, ziemlich belanglos; denn so lange nicht so gut wie ausnahmslos der Nachweis der oberen kardialen Drüsen erbracht werden kann, handelt es sich um eine Abnormität, wie Ruckert[1]) ganz richtig auseinandersetzt, wenn auch nicht um etwas Krankhaftes. Auch aberrierte Nebennierenteile findet man sehr häufig im Bauchraum (Niere, Nebennierenkapsel, Ligam. lat., vena spermat. int. usw.) ohne doch dies als etwas Normales zu betrachten. — Was die Entstehung dieser Abnormität anbetrifft, so haben Dr. Schwalbe und ich etwas schüchtern die Annahme vertreten, daß es sich um eine Art Hemmungsmißbildung handle, indem an den betreffenden Stellen das Plattenepithel der Mundhöhle das fötale Zylinderepithel der Speiseröhre nicht verdränge. Diese Auffassung ist inzwischen in ausführlicher Weise von Schridde vertreten, im großen und ganzen aber durch die neuen Untersuchungen Schaffers widerlegt worden, der gezeigt hat, daß ziemlich gleichzeitig in der ganzen Ausdehnung der Speiseröhre eine direkte oder indirekte Metaplasie des Zylinderepithels in Plattenepithel stattfindet. Es ist sicher, daß nach diesen Befunden das Erhaltenbleiben von Magenepithelinseln in der Speiseröhre schwieriger zu erklären ist, als bei Schriddes und unserer Annahme; trotzdem kann ich auch jetzt mich nicht entschließen, wegen dieser Schwierigkeit die Ansicht aufzugeben, daß es sich bei den Befunden um eine Entwicklungsstörung handelt. Als einen besonders wichtigen Befund betrachte ich den von Dr. Schwalbe geführten Nachweis, daß sich die Magenschleimhautinseln auch weiterhin bei krankhaften Prozessen genau so verhalten, wie typische Magenschleimhaut. — Mit Ruckert befinden wir uns in einem Punkte nicht in völliger Übereinstimmung — er hält die Bildung von Cysten aus den oberen kardialen Drüsen für ein

[1]) Dieses Archiv Bd. 177 S. 577.

häufiges Vorkommen — wie ich ja zuerst schon auf diese Art der Oesophaguscysten durch Kühne (dieses Archiv Bd. 158) hatte hinweisen lassen — während wir diesen Befund nicht sehr oft erheben konnten. Im Grunde ist aber diese Differenz zu unbedeutend, um hier noch näher darauf einzugehen, wie ich auch auf andere nebensächliche Differenzen mit den angeführten Autoren mich auseinanderzusetzen hier vermeiden will.

VI.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Mammacysten mit butterähnlichem Inhalt.

Von

Dr. med. Lina Samelson-Kliwansky.

(Hierzu Tafel XIII.)

Im folgenden habe ich einen Tumor der Mamma zu beschreiben, dessen frische Schnittfläche zahlreiche rundliche und längliche Hohlräume darbot mit fettig-schmierigem Inhalt. Ich halte diesen Fall für wertvoll, weil neben der Proliferation des Epithels in erweiterten Drüsenbläschen, welche zur Bildung des fettigen Inhalts beiträgt, auch noch als Ursache der Anhäufung des letzteren eine Obliteration der größeren Milchgänge nachgewiesen wurde.

Bevor ich aber zur Beschreibung desselben übergehe, habe ich die Angaben über die Membrana propria der Endbläschen und der Milchgänge, soweit sich solche in der Literatur finden, anzuführen und daran meine eigenen Beobachtungen anzuschließen. Am klarsten liegen die Verhältnisse an den Milchkanälen. Hier stimmen die Angaben der Forscher, so weit sie sich mit diesem Gegenstande beschäftigt haben, vollständig überein.

Die erste genaue Untersuchung darüber rührt von Langhans her. Er beschrieb unter dem Zylinderepithel lange Spindelzellen mit einem breiten kernhaltigen Körper und sehr langen und schmalen sich rasch zuspitzenden faserartigen Ausläufern; sie verlaufen der Längsachse des Kanals parallel. Manche Zellen haben an dem einen Ende zwei Ausläufer, nähern sich also der Sternform und ferner kommen auch kürzere Zellkörper vor, mit unteren Ausläufern und fast rundlichem Kern, welche von gewöhnlichen sternförmigen, bindegewebigen Zellen nicht zu unter-

scheiden sind; aber auch deren Ausläufer verlaufen der Längsachse des Kanals parallel, so daß das längsstreifige Aussehen von seiner Innenfläche nicht verloren geht. Die Substanz des Zellkörpers ist öfters feinlängsgestreift, feine gerade Linien laufen dicht nebeneinander und ziehen bald über, bald unter dem Kern hin. Schnitt- und Rißfläche sind feinzackig, die einzelnen Linien stellen sich so als feine Fibrillen dar; in den feinen Drüsengängen zwischen den Drüsenläppchen sind die Ausläufer der Spindelzellen breiter, letztere gleichen langen Bändern mit sich zuspitzenden Enden.

Auch an ihnen ist die feine Längsstreifung zu sehen, so daß die ganze Zelle ein schmales, an den Enden zugespitztes Bündel von feinen Fibrillen darzustellen scheint. An irgend einer der Mitte nahe gelegenen Stelle liegt demselben ein runder oder längsovaler Kern an.

Langhans hebt die Ähnlichkeit dieser Zellen mit glatten Muskelfasern hervor und macht auf das gleiche Verhalten bei den Schweißdrüsen aufmerksam. Er sagt wörtlich: „Aus ihrer Anordnung, ihren morphologischen Eigenschaften wird man keinen Grund gegen diese Auffassung ableiten können. Die Umwandlungen jedoch, welche sie in Adenomen, Cysten usw. erleiden, beweisen ihre Verwandtschaft mit den Bindegewebszellen, so ihr fibrillärer Zerfall und ihr Zusammenfließen zu homogenen oder gefensterten Membranen."

Die Arbeit von Langhans ist im ganzen sehr wenig berücksichtigt worden, nur Dreyfus und in letzter Zeit Creighton benutzten dieselbe in ausgedehnter Weise. Benda hat im Jahre 1893 ebenfalls die Spindelzelle ausführlich beschrieben, aber ohne die Arbeit von Langhans zu kennen. Seine Beschreibung fällt in allen Einzelheiten mit derjenigen von Langhans zusammen und trotz der Vervollkommnung der mikroskopischen Technik und Färbemethoden, die seit der vor 20 Jahren erschienenen Arbeit von Langhans, eingeführt waren, hat er keine neuen Tatsachen gefunden. Er spricht sich aber über ihre Bedeutung bestimmter und in anderer Weise aus; er betrachtet sie als glatte Muskelfasern epithelialen Ursprungs und benutzt ihre Existenz, um die Auffassung der Milchdrüse als eine umgemodelte Schweißdrüse zu stützen.

Nagel stellt die Angelegenheit ganz nach Benda dar.

Meine Untersuchungen an puerperaler Mamma haben das gleiche Resultat ergeben.

Weit schwieriger sind die Verhältnisse an den Drüsenbläschen zu erkennen. Hier hat zuerst Henle die Anwesenheit von Sternzellen in der Membrana propria erkannt, was auch von Langer bestätigt wurde. Auch Langhans bestätigte dieselben an der sezernierenden Mamma, doch konnte er sich nicht von der Beständigkeit ihres Vorkommens überzeugen. Er findet manchmal die sehr zarte Membrana propria

mehrerer Endbläschen an ausgepinselten Schnitten ganz glatt, ohne jede Struktur und ohne jegliche Unebenheiten, so daß man an ein gewaltsames Entfernen jener Zellen kaum denken kann.

Dreyfus beschreibt in der Membrana propria des normalen Acinus Spindelzellen, aber von so kleinen Dimensionen, daß sie kaum über das Niveau des strukturlosen Teils der Membrana propria sich erheben.

von Ebner schildert auf der Innenfläche der strukturlosen Membrana propria Korbzellen, d. h. sternförmige anastomosierende Zellen, welche eine korbartige Umhüllung der Epithelien darstellen. Der Spindelzellen und Ausführungsgänge erwähnt er nicht. Creighton gibt für die Ausführungsgänge die Existenz von Spindelzellen zu, die er mit Benda als glatte Muskelfasern ansieht, für die Drüsenbläschen aber stellt er die Existenz einer Membrana propria vollständig in Abrede. Nagel beschreibt in der ruhenden Drüse eine Basalmembran und ein zweireihiges Epithel, dessen innere Schicht von Cylinderzellen, dessen äußere (wandständige) Schicht von platten Zellen (Korbzellen) gebildet wird. Die letzteren werden von Benda als glatte Muskelfasern aufgefaßt. In seiner Abbildung aber zeichnet Nagel die randständige Schicht dick und kontinuierlich und sagt in der Erklärung, daß sie aus kubischen Zellen besteht. Nach dieser Abbildung können diese kubischen Zellen den Korbzellen anderer Autoren nicht entsprechen.

Ich untersuchte eine ziemliche Anzahl teils in Osmium, teils in Müllerscher Flüssigkeit und Alkohol fixierter und gehärteter Präparate von puerperaler Mamma und kann folgendes konstatieren: Die Acini und Ausführungsgänge haben während der Laktation nur ein einschichtiges Epithel; es ist variabel hoch, je nachdem das Bläschen mehr oder weniger vom Sekret angefüllt ist; in kleinen Bläschen besteht diese Schicht aus zylindrischen Zellen, die in regelmäßiger Anordnung die Wand auskleiden, mit einem schönen, runden bis ovalen, bläschenförmigen, blassen Kern, der in ihrer Mitte gelegen ist, sie sind scharf gegen das Lumen begrenzt. In größeren Bläschen sind die Zellen niedriger, kubisch und selbst abgeplattet, und ist von einer sehr dünnen, schmalen, eosinroten Membrana propria

umgeben, die einen feinen Ring von konzentrischen Fibrillen bildet. Streift man das Epithel ab, so daß die Basalmembran mit ihrer Innenfläche freiliegt, so sieht man selbst bei genauester Einstellung und bei Benutzung von Ölimmersion die Membrana propria glatt, strukturlos, ohne jede Unebenheiten, die auf die Existenz von Spindelzellen oder Sternzellen hindeuten würden.

Ich stimme also mit Benda und Creighton hierin überein und muß es weiteren Untersuchungen überlassen festzustellen, unter welchen Verhältnissen die von Henle, Langer, Langhans und Dreyfus gesehenen Sternzellen vorkommen.

Die Ausführungsgänge dagegen der puerperalen Mamma sind ebenso wie die der ruhenden Drüse von zweischichtigem Epithel ausgekleidet, die obere Lage gegen das Lumen zu cylindrisch, die untere der Membrana propria zugewandte kubisch. Dicht darunter sieht man eine Reihe von blaßroten Höckern, die dicht beieinander sitzen, das sind die protoplasmatischen Ausläufer der Spindelzellen, die nur ganz wenig über das Niveau der Membrana propria hervorragen; oder man sieht ganz dunkle, mit Hämalaun gefärbte kleine Flecke, die den Kernen der Spindelzellen entsprechen; sie bilden flache Vorsprünge in das Lumen hinein.

An Tangentialschnitten, wo die Wand des Kanals schräg getroffen ist und in größerer Ausdehnung vor uns liegt, findet man unter dem Epithel, das man infolge der Schnittführung von der Fläche in größerer Ausbreitung sieht, die länglichen Kerne der Spindelzellen, an deren Endpolen die sich verjüngenden Ausläufer sich inserieren, die Wand erhält dadurch ein längsstreifiges Aussehen. Noch deutlicher ist begreiflicherweise das Bild, wenn das Epithel sich abgehoben hat. Manchmal verbreitert sich der Leib der Zelle, anstatt der zwei sich verjüngenden Ausläufer treten drei bis vier Fortsätze auf und die Zelle nimmt Sternform an; es liegen dann die Zellen in der Regel nicht so dicht.

Will man diese beide Arten von Zellen von der Membrana propria entfernen, so muß eine gewisse Gewalt angewendet werden; wenn sie sich ablösen, gehen Fasern der Membrana propria mit, ein Beweis, daß sie mit derselben fest verwachsen

sind. Ich hebe diese Tatsache hervor, die nicht sehr für die epitheliale und muskulöse Natur dieser Gebilde spricht, ohne aber auf diese Streitfrage einzugehen; ich weise nur nochmals auf die von Langhans geschilderten Umwandlungen dieser Spindelzellen in Cysten, Bildung homogener und gefensterter Membranen usw. hin, Tatsachen, die bisher von anderer Seite noch nicht untersucht wurden.

Ferner untersuchte ich auch das Verhalten der elastischen Fasern in der puerperalen Mamma, das mir von einiger Wichtigkeit schien.

Wie bekannt, ist das Gewebe, das die Grundsubstanz der Mamma umgibt, an elastischen Fasern sehr reich, besonders dicke Netze bilden sie in der Gegend der Mammilla, von der einzelne Fäden in die Cutis eindringen und bis zum Plattenepithel hinaufreichen. Auch das Bindegewebe, das die einzelnen Läppchen umgibt, ist von zahlreichen elastischen Fasern durchsetzt, diese Fasern werden wieder zahlreicher und dicker in der Wand der Ausführungsgänge, wo sie nach Weigertscher Färbung einen dicken kontinuierlichen Ring bilden, der sich sehr schön von der Rosafärbung des Epithels mit Boraxkarmin abhebt. Dagegen zeigen die Bläschen, ja sogar ganze Drüsenläppchen keine Spur von elastischen Fasern. Die Membrana propria besteht also nicht aus elastischer Substanz.

Leider besitze ich keine klinischen Notizen über den Tumor, der mir in Spiritus konserviert, übergeben wurde.

Makroskopisches Bild:

Das Corpus mammae groß, Schnittfläche besteht aus einem festen, gleichmäßig körnigen, weißlichen, ziemlich stark transparenten Gewebe mit sehr zahlreichen kleinen Öffnungen, aus denen sich bei geringem Druck gelblich-grüne, zum Teil verkalkte Pfröpfe entleeren lassen.

Schon bei Lupenvergrößerung sieht man, daß das Grundgewebe des Corpus mammae zahlreiche längliche Fettläppchen enthält von 2—5 mm Durchmesser. Die Hauptmasse der Schnittfläche wird aber eingenommen vom Gewebe des Corpus mammae selbst und den eingelagerten Hohlräumen. Das Bindegewebe zwischen den Hohlräumen ist im Großen und Ganzen das normale Stroma, seine Fasern in der nächsten Umgebung der Hohlräume konzentrisch um dieselbe angeordnet, sehr häufig finden sich dunkelblaue Flecke, welche meistens in der nächsten Umgebung der Hohlräume sich finden und recht häufig durch einen schmalen Streifen

roten Bindegewebes von denselben getrennt sind. Sie beruhen auf der Anhäufung von Lymphocyten.

Die Hohlräume selbst sind von verschiedener Form und Breite, im Ganzen wiegen solche von 1 mm Durchmesser und weniger vor, die kleineren von etwa 1/4 mm Durchmesser; diese sind namentlich mehr in Gruppen zusammengestellt, innerhalb dieser Gruppen allerdings durch bindegewebige Septen voneinander getrennt. Größere Hohlräume von etwa 2 mm sind mehr isoliert und hier und da finden sich Hohlräume von noch bedeutenderen Dimensionen.

Die Hohlräume sind entweder rund, oval oder stark in die Länge gezogen und man kann sehr leicht durch Vergleichung verschiedener Bilder erkennen, daß es sich meist nicht um abgetrennte rundliche Cysten handelt, sondern um Kanäle mit seitlichen Ausbuchtungen, die, wenn auch selten, in einer Längenausdehnung von 1—2 cm getroffen werden; nicht selten finden sich auch Vorsprünge des Stromas in Form von breitbasigen Papillen, die von zwei gegenüberliegenden Stellen sich entgegenkommen, so daß die Annahme sehr nahe liegt, daß zwei Hohlräume zu einem einzigen zusammengeflossen sind. Daß es sich meist um Kanäle handelt, ergibt sich aus der am frischen Präparate festgestellten Tatsache, daß aus denselben der Inhalt in Form von gelblichen Pfröpfen in größerer Menge und aus größerer Tiefe sich hervorpressen ließ.

Die Verfolgung der Hohlräume an vollständigen Schnittreihen, die ich erst gegen das Ende meiner Untersuchungen vornahm, bestätigte dies vollständig, nur möchte ich auf Grund derselben das erwähnte Zusammenfließen von Hohlräumen zu einem einzigen als ein mehr scheinbares hinstellen, denn es zeigte sich, daß die Kanäle in ihrem Verlauf eine wechselnde Weite haben, daß sie gleichsam varicös sind und daß die meisten Stellen durch solche papillenartige Vorsprünge des Stromas voneinander getrennt sind.

Die Auskleidung der Hohlräume bietet folgende Verhältnisse dar: Nirgends, selbst in den großen Kanälen nicht, findet man normales, hohes Zylinderepithel, sondern die Wand ist von einem einschichtigen, auf senkrechten Schnitten niedrigen, plattgedrückten bis kubischen Epithel mit stellenweise gut erkennbaren Zellgrenzen ausgekleidet.

Die ebenfalls plattgedrückten, von der Fläche gesehen runden dunklen Kerne sind bläschenförmig, um etwa ein Drittel ihres Durchmessers voneinander entfernt und liegen dem bindegewebigen Stroma dicht an, während nach dem Lumen hin der Kern durch einen schmalen Saum von Protoplasma bedeckt ist.

Unter dem Epithel liegen nun die Spindelzellen: dieselben sind in manchen Kanälen, welche rein querdurchschnitten sind, direkt unter dem Epithel sehr schön als kleine Höcker zu erkennen, wie im normalen Zustand; an Schrägschnitten kann man beim Schrauben sehr leicht sie unter dem Epithel in die Tiefe verfolgen, sie bedingen so eine der Längsachse parallele Streifung. An vielen anderen Stellen dagegen ist auf den ersten

Blick nichts von ihnen zu erkennen; indessen bei recht genauer Betrachtung, namentlich bei Benutzung von Ölimmersion, sieht man nicht selten direkt unter dem Epithel eine Reihe von blaßroten Punkten oder feinen. sehr kurzen Strichelchen, welche beim Schrauben sich ebenfalls leicht in die Tiefe verfolgen lassen und so eine parallele Streifung veranlassen. Sie sind offenbar die Querschnitte der Spindelzellen, die hier sehr plattgedrückt sind. Andere Kanäle, die kein Epithel mehr haben, lassen dieselben gelegentlich an starken Schrägschnitten erkennen (Fig. 1, Taf. IV). Die einzelnen Zellen sind sehr schmal, die Kerne sind ebenfalls lang und schmal, fast stäbchenförmig, von dunkler Farbe, andere dagegen sind breiter und blaß und überragen seitlich die Zellsubstanz, die an den beiden Endpolen sich anschließt.

Man könnte erwarten, daß durch den Druck die Zellen abgeplattet werden, d. h. einfach platt gedrückt werden. Dabei würde eine Verbreiterung derselben entstehen. Das ist aber durchaus nicht der Fall, die Zellen erscheinen eher schmaler als normal, ihre Breite beträgt nicht über 2 μ. sie sind einfach niedriger resp. dünner geworden und ihre Zeichnung ist deshalb eine sehr blasse; an manchen Stellen sind sie deutlich auseinander gerückt und die Zwischenräume zwischen ihnen können das Fünffache ihrer Breite übertreffen, wir haben daher keinen Grund, eine Vermehrung derselben anzunehmen. Über ihre Länge ist wegen der Blässe der Zeichnung kein sicheres Urteil zu fällen. An manchen Stellen fällt die Armut an Kernen auf, dieselben liegen vielfach in sehr weiten gegenseitigen Entfernungen. Sie sind also in vielen dieser Spindelzellen zugrunde gegangen; dafür läßt sich auch die Tatsache anführen, daß hinsichtlich der Färbung einzelner noch erkennbarer Kerne große Unterschiede existieren. An vielen Kernen ist die Färbung eine sehr schwache. die Kernmembran und die Chromatinkörner im Innern sind wohl noch zu erkennen, aber sie erscheinen nur angedeutet und hier und da sieht man kleine blaue Chromatinkörner auf einem Fleck von Kerngröße zerstreut, die Kernmembran ist schon zugrunde gegangen. An den weitesten Kanälen ist auch von dieser Zeichnung nichts mehr zu sehen, die Spindelzellen sind total verschwunden.

Nach außen ist der Kanal von einer Adventitia begrenzt, welche durch schöne konzentrische Anordnung vom umliegenden Bindegewebe sich unterscheidet; an manchen Kanälen, namentlich an Querschnitten, erscheinen diese konzentrischen Linien kontinuierlich, häufig aber, besonders an Längsschnitten von Kanälen, sind diese Linien vielfach unterbrochen und setzen sich aus längeren und kürzeren Strichen zusammen, welche alle zu einer der Innenfläche parallelen Linie sich vereinigen.

Es liegen also sehr stark abgeplattete Fasern vor, hie und da könnte man auch von Lamellen reden. In diesem Bindegewebe liegen Kapillaren in ziemlich geringer Zahl.

Der Inhalt dieser Kanäle sieht unter dem Mikroskop ziemlich blaß aus, feinkörnig, nimmt aber bei Hämalaunfärbung eine leichte blaue Farbe

an, nach van Gieson färbt er sich gelblich-grün, es macht mehr den Eindruck von Schleim.

Formelemente sind in demselben in diesen weiten Kanälchen nicht sichtbar.

Um auch gleich die spätere Geschichte dieser erweiterten Drüsenkanäle anzufügen und abzuschließen, habe ich noch zu erwähnen, daß viele der Höhlen und in manchen Blöcken alle überhaupt kein Epithel mehr haben und auch nicht mehr von kernarmem Bindegewebe begrenzt werden, sondern von einem Granulationsgewebe mit Riesenzellen. Es bildet dasselbe nur einen schmalen Saum mit Lymphocyten, wenig Kapillaren und Riesenzellen. Letztere liegen direkt dem blassen Inhalt an, sind durchschnittlich von sehr bedeutender Größe und sehr zahlreich, so daß sie das Lumen sehr häufig in dichter Lagerung austapezieren. Ihre bläschenförmigen Kerne, 30—50 an der Zahl, liegen an der Seite nach dem Stroma hin, das Protoplasma vorzugsweise nach dem feinkörnigen Inhalt. Hier finden sich denn auch in letzterem lange spießförmige Spalten; in der verschiedensten Richtung zu den Riesenzellen gestellt, die wohl auf Cholestearinkristalle zu beziehen sind.

Wir haben es offenbar mit jener granulierenden Entzündung zu tun, welche um Fremdkörper entsteht, bei welcher namentlich direkt um die Fremdkörper selbst Riesenzellen sich bilden.

Man findet gelegentlich auch größere und kleinere Herde um solches Granulationsgewebe, bei welchem im Zentrum nicht eine Höhle, sondern nur eine größere oder kleinere Gruppe von Riesenzellen sich findet. Auch an Serienschnitten läßt sich hier keine Höhle nachweisen, es ist offenbar der Inhalt der Höhle resorbiert worden, d. h. von den Riesenzellen aufgefressen worden. So wurde nun die Höhle allmählich von Granulationsgewebe ausgefüllt und verschwand vollständig. Sehr wahrscheinlich ist es, daß solche Herde noch weiter sich um- resp. rückbilden können; indessen war dafür kein sicherer Anhaltspunkt zu gewinnen.

Wir sehen hier also Drüsenkanäle, welche offenbar passiv erweitert sind durch Druck von seiten des Inhalts. Ob Epithelzellen dabei neugebildet sind, läßt sich nicht mit voller Sicherheit ausschließen, aber auch nicht hinreichend begründen, denn wir kennen nicht die Weite der Lumina im normalen Zustand. Der Hauptnachdruck ist jedenfalls auf die passive Erweiterung zu legen.

Woher kommt aber der Inhalt und weshalb sammelt sich derselbe in so großen Mengen an?

Ich glaube beide Fragen mit voller Bestimmtheit beantworten zu können. Ich bespreche zuerst die Entstehung des Inhalts.

Daß derselbe von dem auskleidenden Epithel selbst an Ort und Stelle gebildet wurde, ist sehr unwahrscheinlich. Die Epithelzellen sind in allen Kanälen stark abgeplattet und machen durchaus nicht den Eindruck von lebenskräftigen Zellen. Zudem geben andere Bilder über diese Frage genügenden Aufschluß. Es handelt sich um Proliferation des Epithels

in den zugehörigen Bläschen, um Desquamation ihrer Zellen und Zerfließen derselben zu dem fettigen, schmierigen, blaßkörnigen Inhalt. Man findet nämlich neben diesen erweiterten Kanälen auch Drüsenläppchen und zwar vorzugsweise in Blöcken, in welchen nur wenige der erweiterten Kanäle vorhanden sind. Die Drüsenbläschen in denselben sind nun in der Mehrzahl der Fälle fast normal, nur von geringer Weite, etwa der der sezernierenden Drüsenbläschen entsprechend, von einer sehr feinen eosinroten Linie umgeben, im Innern liegt ein Haufen von zylindrischen Zellen, die sich von der Wand losgelöst haben. Diese Bläschen bieten also zunächst nichts Besonderes dar; andere Bläschen aber, die zwar in der Minderzahl, aber immerhin recht zahlreich vertreten sind, zeigen deutliche Wucherung und Desquamation des Epithels. Dieselben sind durchschnittlich größer, ihr Durchmesser erreicht das Drei- bis Vierfache des Durchmessers der oben erwähnten, in ihnen findet sich nun Proliferation des Epithels mit Desquamation und nachfolgendem Zerfall. Am häufigsten ist folgendes Bild (Fig. 2 Taf. IV):

Die Bläschen sind vollständig von einem Gitterwerk von Zellbalken, das von dem Wandepithelbelag ausgeht, ausgefüllt. Da die Maschen dieses Gitterwerks rundlich sind und ganz den Lumina kleinerer benachbarter Drüsenbläschen entsprechen, so erhebt sich natürlich sofort die Frage, ob nicht hier ein Konglomerat von Drüsenbläschen vorliegt, die untereinander im Zusammenfließen begriffen sind; aber an vielen Bläschen schließt schon die äußere Begrenzung diese Möglichkeit aus. Abgesehen davon, daß diese Begrenzungslinie ein reines Oval mit nur ganz leichten Vorbuchtungen darstellt, so fallen sofort die kleinen runden subepithelialen Kerne auf, die unter den deutlich mit Protoplasma versehenen Epithelzellen gelegen sind. Ob sie selbst epithelialer Natur sind, diese Frage will ich hier nicht weiter erörtern; sie liegen in kontinuierlicher, sehr dichter Lagerung der sehr schmalen Membrana propria auf, die durch etwas stärkere Eosinfärbung sich von dem umgebenden Gewebe abhebt.

Nirgends sieht man eine Andeutung davon, daß ein Fortsatz der Membrana propria ins Innere hineingeht.

Wir haben es hier offenbar nur mit einem Drüsenbläschen zu tun, das bedeutend erweitert ist. Die Verfolgung desselben auf den nächsten Schnitten zeigt, daß es sich nicht etwa um den Querschnitt eines Drüsenkanals handelt. Alle darin enthaltenen Elemente sind, so können wir von vornherein annehmen, durch Wucherung des zylindrischen Wandepithels entstanden.

Die Epithelien, welche diese Bläschen auskleiden, sind nun durchaus nicht mehr alle zylindrisch, sondern neben den zylindrischen finden sich kleinere, ich könnte sagen, von kompakter Form, doch im einzelnen sehr wechselnd, welche meist in mehrfacher Lage die zylindrischen Zellen ersetzen; gerade diese kleineren Zellen finden sich hauptsächlich in den netzförmig verbundenen Strängen, welche das Lumen durchsetzen. Das gegenseitige Mengenverhältnis der höheren zylindrischen und der mehr kubischen Zellen wechselt nun sehr.

In Fig. 2 Taf. IV wiegen z. B. die zylindrischen Zellen als Wandbelag vor, die kleineren oder polymorphen Zellen finden sich vorzugsweise nur in den Strängen. In anderen findet man nur hie und da eine Reihe von 10—15 zylindrischen Zellen, namentlich auch in den schon erwähnten leichten Vorbuchtungen, oder es sind auch nur ganz vereinzelte zylindrische Zellen von zwei bis vier zwischen den anderen eingeschoben. Ich muß auf diese kleineren, die ich als kompakt bezeichnete, noch etwas näher eingehen. Ihre Form ist im ganzen wohl eine mehr kompakte, doch auch hie und da länglich, wie die zylindrischen Zellen, so namentlich in den Strängen, wo sie der Strangachse parallel gestellt sind.

Genauer kann man sie als polyedrisch, polymorph bezeichnen, von mäßigem Volumen, z. T. von gleichem Volumen, wie die Zylinderepithelien, die Mehrzahl eher kleiner. Die Kerne sind teils oval, aber kürzer als die der zylindrischen Zellen, teils rund, mit manchen Unregelmäßigkeiten, mit Vor- und Einbuchtungen, mit Runzelungen an der einen Seite, das eine oder andere Ende etwas zugespitzt. Die Form der Zellen selbst wechselt nun im einzelnen sehr, wie gesagt; sie sind dreieckig, vier- bis fünfeckig, auch sechseckig, die seitliche Fläche bald eben, bald gewölbt, die der gegenüberliegenden Zelle dementsprechend konkav, die Ecken der Zellen manchmal in kleine Zacken ausgezogen.

Diese vielgestaltigen kleinen Elemente liegen alle dicht nebeneinander, die Grenzlinien oft als schmale helle Spalten sichtbar. Doch weicht die Form nicht so sehr von der der zylindrischen Zellen ab, wie man nach dieser Beschreibung erwarten sollte; denn wenn das Zylinderepithel an einem beliebigen anderen Bläschen mit nur einschichtigem Wandbelag tangential an seiner Basis getroffen ist, so sieht man hier fast die gleichen Verschiedenheiten der Figuren; die Zylinderzellen sind also hier durchaus nicht schön zylindrisch oder prismatisch mit einer konstanten Zahl von ebenen Seitenflächen, sondern die letzteren wechseln sehr in Zahl und Breite und sind durchaus nicht selten gewölbt oder konkav. Neben den bläschenförmigen Kernen dieser Zellen finden sich auch vereinzelte Kerne, die denen der Lymphocyten oder denen der subepithelialen Zellen gleichen. Ob sie von letzteren abstammen oder von eingewanderten Lymphocyten, ist nicht zu entscheiden.

Die beschriebenen Zellen bilden nunmehr einen zwei- bis vierschichtigen Wandbelag an den Stellen, wo keine zylindrischen Zellen liegen, und durchsetzen, wie gesagt, in Form von Strängen das Innere des Bläschens. In den Strängen finden sich zwei bis vier Kerne im Querschnitt, immerhin ein Beweis, daß eine epitheliale Wucherung vorliegt. Denn wenn man ohne solche nur einfach dieses größere Bläschen durch Zusammenfließen von mehreren kleineren entstehen ließe, so könnten nur zwei Kernreihen in einem Balken nebeneinander stehen.

Die rundlichen Lumina dieser gitterförmigen Figuren sind meist leer, in manchen aber findet sich eine desquamierte oder in Degeneration begriffene Zelle, wie wir sie gleich noch weiter beschreiben werden. Die

Desquamation der Epithelien und ihr weiterer Zerfall zeigt sich deutlicher in anderen Bläschen. Auch diese Bläschen sind erweitert, aber ihr Lumen enthält nicht das Gitterwerk der epithelialen Zellstränge, sondern es findet sich nur ein verschiedentlich modifizierter epithelialer Wandbelag vor (Fig. 3, Taf. IV.) Das regelmäßige zylindrische Epithel ist bis auf wenige, meist kurze Strecken verschwunden, nur an wenigen Stellen liegt der Wand direkt auf eine Reihe von acht bis zehn Zellen von deutlich zylindrischer Gestalt mit einem sehr schönen bläschenförmigen ovalen Kern von den gewöhnlichen Dimensionen, sie stehen oft schräg zur Wand. Dicht daran verändert sich die Auskleidung der Wand; es finden sich hier Zellen von kleineren Dimensionen, von nicht mehr zylindrischer Form; sie scheinen annähernd kubische Gestalt zu haben, doch sind ihre Grenzlinien nicht vollständig deutlich. Hier liegt im Vergleich mit den Zylinderzellen eine viel größere Zahl von kleinen Zellen zu einem Haufen zusammengedrängt, welcher die benachbarten Zylinderepithelien in der Höhe nur um weniges übertrifft. An einer dritten Stelle der Wand dagegen sehen wir große Zellen der Membrana propria aufsitzen von vielleicht dem doppelten bis dreifachen Durchmesser der letzteren, mit reichlichem feingekörntem Protoplasma von unregelmäßiger, polygonaler Form mit noch zu unterscheidenden Zellgrenzen und hellem bläschenförmigen ovalen Kern. Hier liegt auf gleich langer Strecke begreiflicherweise eine viel geringere Zahl von Zellen der Membrana propria auf und dabei ist hier die Wand durchaus nicht nach außen vorgebuchtet; es muß also entweder ein Zusammenfließen einer größeren Zahl von Zellen zu einigen wenigen mit viel Protoplasma stattgefunden haben, oder Zellen müssen sich losgelöst haben und in das Lumen gefallen sein. Daß das letztere der Fall ist, wird sich gleich aus dem folgenden ergeben.

Das Lumen ist nämlich von einem Zellhaufen ausgefüllt, in dem wir zwei Arten von Zellen finden, die wesentlich nur durch die Kerne sich unterscheiden.

a) Große Zellen von rundlicher Form, deren im reichlichen Maße vorhandenes Protoplasma keine scharfen Konturen zeigt, es ist von deutlicher körniger Beschaffenheit mit unregelmäßigen, zackigen Rändern, wie aufgelockert; sie haben einen hellen, bläschenförmigen, rundlichen, feingranulierten, mit einem Kernkörperchen versehenen Kern, wie er den Epithelien zukommt.

b) Die zweite Art von Zellen zeigt ausgesprochene regressive Veränderungen seitens des Protoplasma wie auch des Kerns. Das noch mehr körnige aufgelockerte Protoplasma ist mit den früher beschriebenen Zellen auch spärlicher vorhanden, zeigt stark zerfetzten Rand; der körnige Zerfall ist weiter vorgeschritten. Ihr Kern ist erheblich kleiner, ist viel deutlicher granuliert, ungleich in Färbung, wobei hellere Partien von gröberen, aber diffus begrenzten Chromatinkörnern unterschieden werden können. Man kann an Kerne von Lymphkörpern denken, doch spricht das Vorhandensein von reichlichem Protoplasma dagegen; das steht im

direkten Widerspruch mit dem schmalen protoplasmatischen Hof des Lymphocyten.

Vielmehr handelt es sich um Degenerationszustände des desquamierten Epithels; das wird festgestellt dadurch, daß wir alle Übergangsformen finden von den schönen, großen, bläschenförmigen Kernen zu den kleinen dunklen Kernen, Übergangsformen hinsichtlich der Größe, wie dichter Lagerung ihres Chromatins; wir haben jene Degeneration des Kerns vor uns, welche wesentlich auf dem Verluste des Kernsafts beruht, während die chromatinhaltigen Partien zusammenrücken, was von Schmaus und Albrecht als Pyknose bezeichnet wird. Die Degeneration der Kerne bleibt nicht auf diesem Stadium stehen, sondern die Kerne gehen vollständig zugrunde, wenigstens sieht man Figuren, die nur als Kernfiguren gedeutet werden können, aber ihr Chromatin verloren haben, d. h. also kein Hämalaun angenommen haben.

Als höchsten Grad der Degeneration der Zellen sind jene körnigen Massen ohne Kerne anzusehen, die in eigentümlicher netzförmiger Anordnung von größeren und kleineren Vakuolen durchsetzt sind, Vakuolen von verschiedenen Dimensionen; die größten haben fast den Durchmesser der großen, eben beschriebenen Zellen und sind oft noch von einem schmalen Ring körniger Masse umgeben, von deren Außenfläche verästelte schmalere und breitere zahlreiche Zacken und Fäden ausgehen.

Wir haben also in diesen Bläschen eine deutliche Proliferation der Epithelien, welche schließlich in das Lumen gelangen, frei in demselben liegen und degenerieren müssen.

Die auf diese Weise entstandene blasse granulierte Masse gelangt in den Ausführungsgang; von den Drüsenbläschen aus werden immer neue Massen geliefert, welche in den Ausführungsgang gleichsam nachgeschoben werden.

Sehr einfach ist nun der Grund, weshalb die Massen in den Kanälen sich anhäufen und die letzteren ausgedehnt werden müssen. Dies wird nämlich dadurch bedingt, daß in einiger Entfernung von den Drüsenläppchen eine Obliteration der Kanäle stattfindet.

Die erweiterten Kanäle, die wir bisher beschrieben haben, zeigen keine oder wenige elastische Fasern (Fig. 4 Taf. IV), die in Obliteration begriffenen dagegen sind durchgängig ohne Ausnahme durch eine dicke Schicht von elastischen Fasern ausgezeichnet. Schon bei Hämalauneosinfärbung fällt sie durch ihre Farblosigkeit auf in dem sonst eosinroten Grundgewebe. Sie umgibt in Form eines Kreises oder Ovals ein Feld, das wiederum von rötlichem Gewebe eingenommen ist und sehr häufig noch einen Rest eines mit Epithelien ausgekleideten Lumens enthält. In dem elastischen Ring liegen die Fasern sehr dicht zusammen, an manchen Stellen so dicht, daß sie nach Weigertscher Färbung, an Schnitten von 20—25 μ Dicke, zu einer schwarzen Masse zusammenzufließen scheinen. Ihre Breite wechselt von den feinsten Linien bis zu einer Breite von 0.003 mm. Sie liegen in den äußersten Schichten am dichtesten, in den inneren etwas weiter auseinander. In diesem elastischen Ring liegt nun

fibrilläres Bindegewebe, die Fibrillen verlaufen an der Peripherie, entsprechend der wellenförmigen Begrenzung der Elastica, auch wellenförmig. Im Innern ist ihr Verlauf mehr geradlinig, doch sieht man nicht selten auch hier elastische Fasern verlaufen, die diese geradlinige Richtung vielfach unterbrechen, namentlich in denjenigen Stadien der Obliteration, in welchen auch eine starke Retraktion eingetreten ist und das Bindegewebe im Lumen zu einem dünnen Strang reduziert wurde. So verhält es sich wenigstens auf Längsschnitten.

Auf Querschnitten finden sich mehr an den Enden sich zuspitzende, gebogene Bänder, wie schmale Sicheln um das Lumen angeordnet, es sind also die Fibrillen in schmalen Lamellen zusammengefaßt. Ferner findet sich eine mäßige Zahl von stäbchenförmigen Kernen.

Das Epithel ist, wenn ein Lumen vorhanden ist, ebenfalls noch erhalten, doch scheinen die Zellen ihre normale Form eingebüßt zu haben, sie liegen etwas unregelmäßig durcheinander, so daß man meistens über das Vorhandensein der runden subepithelialen Kerne keine Sicherheit erhält. Wichtig ist besonders die Frage, wie sich hier die Spindelzellen erhalten.

Nur an wenigen Querschnitten lassen sich dieselben erkennen, aber hier mit solcher Deutlichkeit, wie man es an normalen nicht immer findet. Sie sind hier etwas hyperplastisch, sie liegen aber als einfache Schicht auf dem beschriebenen Bindegewebe auf und haben mit der Bildung desselben nichts zu tun.

Das Lumen ist hier und da noch in größerer Längenausdehnung erhalten und stellenweise aber schon vollständig verschlossen, nur hie und da kann man in einem Kanal hintereinander noch rundliche Reste des Lumens erkennen, welche in ihrer Größe den kleinen Drüsenbläschen gleichen. Häufig ist aber die totale Obliteration, namentlich an Querschnitten.

Diese Kanäle erinnern in ihrer Konfiguration an die Corpora alba des Ovariums. Wie weit diese Obliteration sich nach der Mammilla erstreckt, habe ich leider nicht feststellen können, da beim Zuschneiden der Mamma in Blöcke, die in Schnittreihen zerlegt wurden, hierauf keine Rücksicht genommen wurde. Eine solche Obliteration ist bis jetzt nur von Langhans an den Drüsenbläschen der Mamma beschrieben worden.

Langhans schreibt:

„Die Verengerung und schließlich Obliteration der Milchkanäle durch Wucherung von Bindegewebe auf ihrer Innenwand ist bis jetzt noch nicht beschrieben. Sie ist nur in den weiteren Kanälen festzustellen, bei welchen, von dem Epithel durch eine helle Bindegewebslage von konstanter Breite getrennt, eine Schicht von elastischen Fasern die Abgrenzung nach außen bildet. Man findet in krebsigen Milchdrüsen Bilder, die im obigen Prozeß

ihre Erklärung finden. Auf dem Querschnitt stellt die elastische Schicht einen Ring von regelmäßiger Form dar, dessen Lumen jedoch zu einem geringeren oder größeren Teil von hellem Bindegewebe ausgefüllt wird, so daß das eigentliche zentral liegende Lumen des Kanals im Verhältnis zu der Weite des Ringes sehr schmal erscheint: sein Durchmesser beträgt nur ein Drittel oder ein Viertel des Durchmessers des elastischen Ringes. Auf der Innenfläche des Bindegewebes sitzt das Zylinderepithel oder es liegen auch schon deutlich Krebszellen im Lumen, ohne daß ich hier die Lage der Spindelzellen nachweisen konnte.

Das Bindegewebe selbst besteht aus schmalen Bündeln, die der Längsachse des Kanals parallel verlaufen; in ihm finden sich schmale, elastische Fasern, ihr Querschnitt gleicht fast vollständig dem bekannten Querschnitt einer Sehne.

In andern Fällen sieht man einen weitern oder engern Ring von elastischen Fasern, der ganz von dem gleichem Bindegewebe ausgefüllt wird. Hier ist das Lumen obliteriert und auch das Epithel ist zugrunde gegangen."

Ein Bild, das dem oben beschriebenen im wesentlichen ähnlich ist.

Weiter findet sich in der Arbeit von Wilhelm Müller, früherem Assistenten des pathologischen Instituts in Bern, über Cystenleber die Beschreibung der Obliteration von Gallengängen.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen. Wir haben gefunden eine Erweiterung und Epithelproliferation an vielen Endbläschen, eine Desquamation der stark vergrößerten protoplasmareichen Epithelzellen, welche im Lumen zu einem fettig-schmierigen, kernlosen Brei zerfallen. Derselbe wird in die Ausführungsgänge vorgeschoben, findet aber keinen Abfluß, da letztere nach der Mammilla hin durch Wucherung des Bindegewebes der Wand obliterieren; so müssen die peripherischen Teile der Ausführungsgänge sich erweitern, ihre Wand wird gedehnt, verdünnt, an vielen geht das Epithel und vielleicht auch die Membrana propria schließlich durch Druck und Dehnung zugrunde und der fettig-schmierige Inhalt in Berührung mit dem Bindegewebe der Wand bewirkt in letzterem eine granulierende Entzündung mit Bildung von zahlreichen Fremdkörperriesenzellen, welche den Inhalt auffressen; es ist möglich, daß später diese Herde in Bindegewebe sich umwandeln und vernarben.

Ferner finden wir zahlreiche Herde von einkernigen Lymphocyten.

Die letzten erwecken in erster Linie die Idee einer chronischen Entzündung, die Infiltration ist eine sehr ausgedehnte und von verschiedener Intensität. Es sind ganze Strecken vorhanden, deren Infiltration schon unter der Lupe als intensiv dunkle breite Bänder sich präsentieren, aber auch Stellen. wo diese Infiltration nur haufenweise auftritt.

Ebenso verschieden verhalten sich die Bläschen und Kanäle. Ganze Drüsenläppchen, die noch gar keine Veränderungen in den einzelnen Bläschen erlitten haben, sind oft von Lymphocyten stark durchsetzt, wobei das umliegende Bindegewebe frei von demselben ist. Zeigen die Bläschen Wucherung des Epithels. die oben beschriebenen Gitterfiguren, so findet man keine Infiltration um dieselben, dafür aber in einiger Entfernung von ihnen das Bindegewebe haufenweise stark infiltriert. Die größte Infiltration kann man an Drüsenbläschen und Gängen mit Erweiterung mittleren Grades konstatieren, wo die Lymphocyten einen dicken, dunklen Wall um die betreffenden Hohlräume bilden, der nicht selten noch durch einen hellen Streifen gewöhnlichen, schön konzentrisch geschichteten bindegewebigen Stromas vom Kanal getrennt ist. Stellenweise sieht man auch zwei solche Ringe von Lymphocyten um einen Hohlraum angeordnet. An anderen dagegen reicht die Lymphocyteninfiltration bis unter das Epithel. Die am meisten, vielleicht ad maximum, erweiterten Bläschen. wie die sehr weiten, jedes epithelialen Belags verlustig gegangenen Gänge und obliterierten Kanäle zeigen keine Spur von Infiltration.

Sind diese Infiltrationen als Zeichen einer chronischen Entzündung des Bindegewebes anzusehen?

Die Antwort darauf ergibt sich aus der Anwesenheit von Blutgefäßen mit dickem Endothel, kapillarem Lumen und dicker Adventitia, die mitten zwischen den Lymphocyten sich finden, und ferner sieht man auch am Rande der Lymphocytenherde, wo die Zellen weiter auseinanderliegen, neben den schmalen. langen, spindelförmigen und ziemlich dunklen Bindegewebskernen große Zellen mit reichem Protoplasma, von einer Form. die im großen und ganzen kompakt und polyedrisch ist. im einzelnen große Unregelmäßigkeiten darbietet, mit einem runden oder ovalen, hellen. bläschenförmigen Kern. Das Protoplasma ist gleichmäßig feinkörnig.

Diese Tatsache genügt wohl hinlänglich, um die Herde als chronische Entzündungsherde anzusehen; dieselben sind übrigens nicht zu verwechseln, wie ich noch bemerken will, mit tangentiellen Schnitten durch die granulierenden Entzündungen mit Fremdkörperriesenzellen, wie es sich auf Schnittreihen ergibt. Ich will noch hinzufügen, daß im kernlosen Teil des Stromas Mastzellen vorkommen, aber nur an einzelnen Stellen und hier nur sehr spärlich.

Wenn auch damit die Existenz einer chronischen Entzündung des Bindegewebes bewiesen ist und zwar auch das Vorhandensein einer Proliferation von neuem Gewebe, so ist es doch unmöglich, das örtliche Auftreten derselben in eine Entwicklungsreihe zusammenzustellen. Wir finden sie innerhalb der Drüsenläppchen, welche noch keine Erweiterung der Drüsenbläschen zeigen. Die Drüsenbläschen mit Gitterfiguren liegen in der Regel im kernarmen Bindegewebe; dann finden wir um die erweiterten Gänge wieder starke Lymphocytenherde, an den ad maximum erweiterten dagegen keine, vorausgesetzt, daß sie noch Epithel haben. Dazu kommt noch die Obliteration der Milchkanäle, die der Erweiterung ihres peripherischen Teiles vorangehen muß. Diese mit der chronischen Entzündung des Stromas auf eine Reihe zu stellen, verbietet sich durch die Tatsache, daß in der Umgebung solcher Kanäle, gleichgültig welchen Grad die Obliteration erreicht hat, die Lymphocyteninfiltration fehlt. Eher könnte man daran denken, die Obliteration der Milchkanäle voranzustellen. Die chronische Entzündung des Stromas würde sich so erklären lassen; denn was wir zurzeit über die Folgen der Obliteration von Drüsenkanälen wissen, läuft darauf hinaus, daß, von der Ansammlung des Herdes abgesehen, in der Drüse selbst eine interstitielle Entzündung auftritt. Aber diese schließt mit Atrophie und Schwund des Drüsenepithels ab; von Wucherung desselben wissen wir nichts.

Wie erklärt sich aber unser Tumor zu den in der Literatur beschriebenen cystösen Mammae? In der Literatur findet sich kein Fall beschrieben, der mit unserem identisch ist. Solche wären zunächst zu suchen in jenen Tumoren, bei denen die Mamma von zahlreichen Cysten durchsetzt erscheint. Solche sind von Billroth, Reclus, König, Schimmelbusch, Sasse.

Creighton und besonders genau mit Berücksichtigung der Membrana propria von Dreyfus beschrieben worden. Aber in all diesen Fällen war der Inhalt der Cyste nicht eine fettig-schmierige Masse, sondern eine Flüssigkeit. Und auch die eigentliche Wucherung des Epithels, wie ich sie schilderte, ist nirgends beschrieben oder abgebildet. Nur bei Sasse finden sich Bilder, die an unser Netzwerk von epithelialen Balken erinnern, aber dieselben sind einem Karzinom entnommen. Ferner ist ein Vergleich mit dem schon beschriebenen dadurch erschwert, daß ich einen, wie ich glaube, nicht unwichtigen Fortschritt gemacht habe, den Nachweis der Obliteration der größeren Milchkanäle; dadurch ist die Erweiterung der kleineren Kanäle und die Anhäufung des Inhalts in ihnen ohne weiteres aufgeklärt.

Bis jetzt ist nämlich in der Lehre von der Cystenbildung gerade in der Mamma, aber auch in anderen Organen noch eine Lücke, der anatomische Nachweis der Abschnürung der Cysten von den Ausführungsgängen fehlt. Man nimmt in der Regel eine Entzündung des umgebenden Bindegewebes an, aber der tatsächliche Nachweis dafür ist nicht geführt. Langhans hatte bei der Entdeckung der Spindelzellen der Membrana propria die Ansicht ausgesprochen, daß der Abschluß der Drüsenbläschen gegenüber den Ausführungsgängen vielleicht auf Rechnung der Membrana propria und ihrer Zellen komme. Die Hoffnung, auf diese Weise diesen bisher noch dunklen Punkt aufgeklärt zu sehen, hat sich bisher nicht erfüllt. Im vorliegenden Falle ist nun die Obliteration der Milchkanäle mit voller Sicherheit nachgewiesen, aber nicht in dem Sinne, wie Langhans vermutete. Wenigstens sind die Spindelzellen völlig unbeteiligt und die Obliteration geht von der darunter gelegenen Schicht von Bindegewebe aus. Das steht wieder in Einklang mit dem, was Langhans an „Geschwülsten, die vom Stroma ausgehen", fand: „beim Fibrom und Sarkom sind die Zellen der Membrana propria ganz unbeteiligt; wir müssen den Ausgangspunkt derselben in der Adventitia suchen". —

Von dieser Seite her kann also kein Einwand gegen die epitheliale Natur der Spindelzellen erhoben werden.

Gehört unser Fall vielleicht zu den sogenannten Butter-

cysten, von denen Rogowitch kürzlich einen Fall beschrieben hat? Die Schnittfläche der Mamma zeigte zahlreiche kleinere und größere Cysten von Erbsengröße bis zu der einer „türkischen Bohne“, welche eine weiße, geschichtete Substanz enthielten, die teils an geronnenen Quark, teils an Butter erinnerte, wobei einige andere Hohlräume eine mehr dünne, molkenartige Flüssigkeit enthielten. Ich kann mit Rücksicht auf meinen Tumor diese Frage nicht beantworten, da die chemische Untersuchung des Inhalts nicht gemacht wurde und die ausschließliche Konservierung in Alkohol den mikroskopischen Nachweis des Fettes unmöglich machte. Nur auf einen Punkt möchte ich hinweisen, man könnte mit dem Namen Buttercyste den Gedanken verbinden, daß der Inhalt der Drüsenkanäle auf die gleiche Art gebildet würde, wie in normaler Weise die Milch. Das ist bei meinem Tumor nicht der Fall, denn die Milch ist eine Ausscheidung von seite der Epithelien, welche selbst nicht zugrunde gehen, sondern erhalten bleiben; im vorliegenden Fall aber entsteht der Inhalt der Kanäle mit Sicherheit durch Degeneration desquamierter Epithelzellen. So müssen wir also auf den Vergleich mit den bisher beschriebenen Cysten verzichten und von genauer Untersuchung weiterer Fälle endliche Aufklärung erwarten.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Langhans, für die überaus hilfreiche und freundliche Unterstützung, die mir zu teil wurde, meinen tiefempfundenen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Bard, De la maladie kystique essentielle des appareils glandulaires Semaine médicale 1890, II.
2. Benda, Verhältnis der Milchdrüse zu den Hautdrüsen. Dermatologische Zeitschrift 1893.
3. Billroth, Krankheiten der Brustdrüse, Deutsche Chirurgie. Lieferung 41.
4. Creighton, Cancers and other Tumours of the Breast. London, 1902.
5. Dreyfus, Zur pathologischen Anatomie der Brustdrüse. Dieses Archiv. Bd. 113, 1888.
6. v. Ebner, Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 3. Teil. 1894.
7. König, Spezielle Chirurgie, 1893.

8. Langhans, Zur pathologischen Histologie der weiblichen Brustdrüse. Dieses Archiv, Bd. 58, 1873.
9. Nagel, Handbuch der Anatomie des Menschen, 2. Teil, 1. Abt.
10. Puls, Eine Beobachtung von Cystofibrom der Mamma bei Mutter und Tochter. Dieses Archiv, Bd. 94.
11. Reclus, Maladie kystique de la mammelle, Revue de Chirurgie, 1865.
12. Rogowitch, Zur Frage über die Käse- und Buttercysten der Brustdrüse. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 18, 1895.
13. Roloff, Über chronische Mastitis und das sogenannte Cystadenom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 54, 1900.
14. Schimmelbusch, Das Cystadenom der Mamma. Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 44.
15. Sasse, Über Cysten und cystische Tumoren der Mamma, Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 54, 1897.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

Fig. 1. Membrana propria eines stark dilatierten Ausführungsganges. welcher, nur etwas exzentrisch, eine kleine Gruppe von Epithelzellen anhaftet. Im übrigen sieht man die durch die Spindelzellen, die hier atrophisch sind, bedingte Längsstreifung und an einigen Stellen auch längliche Kerne. Vergr. Leitz, Ocul. VI. Ölimmersion 2 mm Apochr.

Fig. 2. Mäßig erweitertes Drüsenbläschen mit starker Proliferation der Epithelien in Form von Gitterfiguren. Vergr. Leitz, Ocul. VI. Obj. 4 mm Apochr.

Fig. 3. Proliferation und Desquamation des Epithels in einem erweiterten Drüsenbläschen; nur hie und da unterscheiden sich die Epithelzellen durch Größe und Form von den normalen Cylinderzellen. meistens finden sich teils etwas kleinere Zellen dicht an der Wand. teils größere mit reichem Protoplasma nach dem Lumen hin. In den Zellen vielfach pyknotische Kerne. Vergr. Leitz, Ocul. VI. Ölimmersion 2 mm Apochr.

Fig. 4. Ein fast vollständig obliterierter Kanal mit starker konzentrischer Bindegewebswucherung und einem sehr dicken Ring von elastischen Fasern. Ein noch vorhandenes enges. mit Epithel ausgekleidetes Lumen.

Färbung der elastischen Fasern nach Weigert. Unterfärbung Boraxkarmin. Vergr. Leitz, Ocul. VI, Obj. 3.

Fig. 5. Ein in Obliteration begriffener Ausführungsgang mit unregelmäßig angeordnetem Epithel und den darunter befindlichen Spindelzellen. Das stark verdickte Bindegewebe bildet einen dicken Ring um den Kanal. Elastische Fasern sind nicht gefärbt, deshalb nicht eingezeichnet, sie gehören an die Stelle, wo die Spalte angedeutet ist. Vergr. Leitz, Oc. VI, Obj. 3 mm Apochr.

VII.
Über das Adenokarzinom und Adenom der Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut in Bern.)

Von
Dr. Karl Wegelin in St. Gallen.
ehemaligem Volontärassistenten am Institut.

(Hierzu Tafel V.)

Die zahlreichen Fälle von Adenom und Adenokarzinom der Leber, welche in der Literatur veröffentlicht und zum Teil sehr ausführlich beschrieben worden sind, haben noch immer bezüglich der Genese der Neubildung, ihres Wachstums und ihres Verhältnisses zur Lebercirrhose keine vollständige Abklärung gebracht, und auch ihre Stellung zu den andern epithelialen Neubildungen der Leber, einerseits der knotigen Hyperplasie und andrerseits zum gewöhnlichen primären Leberkrebs ist immer noch keine ganz bestimmte. Gerade in neuerer Zeit sind in der Frage der Genese und des Wachstums von verschiedenen Seiten Ansichten geäußert worden, welche von denen der älteren Autoren in mancher Hinsicht stark abweichen, während in der Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang mit der Cirrhose die Meinungen von jeher weit auseinander gingen.

Es kam nun im Sommer 1903 im hiesigen Pathologischen Institut ein Fall von Adenokarzinom der Leber zur Beobachtung, der in mancher Hinsicht, besonders wegen seines Auftretens im Kindesalter, wegen des Fehlens einer Cirrhose im Lebergewebe und wegen der Gallensekretion in den Lungenmetastasen allgemeines Interesse erwecken dürfte. Er wurde mir von Herrn Prof. Langhans zur Untersuchung überwiesen, und dies gab den Anstoß, auch die übrigen in der Sammlung des Instituts befindlichen Fälle von Leberadenom einer genaueren Prüfung zu unterziehen.

Meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Professor Langhans, möchte ich an dieser Stelle für die Anleitung und mannigfache Unterstützung bei dieser Arbeit meinen wärmsten Dank abstatten.

Fall 1.

Der Krankengeschichte, für deren gütige Überlassung ich Herrn Prof. Stooss meinen besten Dank ausspreche, entnehme ich folgende Daten:

Gigon Gilbert, 5½ Jahre alt, wurde am 27. Juli 1903 ins Jennersche Kinderspital aufgenommen.

Anamnese. Patient wurde rechtzeitig geboren und war bis vor zwei Monaten stets gesund, machte nie eine Infektionskrankheit durch. Seit zwei Monaten klagt er von Zeit zu Zeit über Müdigkeit und geringe Schmerzen im Abdomen. Nie Erbrechen, Appetit soll nur wenig abgenommen haben. Gelbsucht war nie vorhanden. Stuhl regelmäßig. Hier und da etwas Kopfweh. Eltern gesund, ebenso ein neunjähriger Bruder. Keine Fehlgeburten.

Status. Kräftig gebauter Knabe, etwas anämisch aussehend. Zunge kaum belegt. Rechte Thoraxseite gegenüber der linken etwas stärker vorgewölbt. Hautvenen am Thorax auf beiden Seiten ektatisch, rechts mehr als links, ebenso rechts am Abdomen erweiterte Venen. Herzdämpfung nicht vergrößert, an der Herzspitze ein leises systolisches Geräusch. Spitzenstoß etwas nach innen von der Mammilla im vierten Interkostalraum sichtbar. Lungengrenze in der rechten Mammillarlinie am untern Rand der fünften Rippe, seitlich geht sie in einer Horizontalen nach hinten. Atemgeräusch überall vesiculär. Im obern Teil des Abdomens findet sich ein Tumor von derb elastischer Konsistenz, der die rechte Thoraxseite emporhebt und offenbar der Leber angehört. Nach unten reicht die Geschwulst bis zum Nabel und wird hier vom Darm bedeckt. Milz weder für Palpation noch für Perkussion vergrößert. Kein Ascites. Lymphdrüsen nirgends geschwellt. Stuhl hier und da diarrhoisch. Urin normal, Tagesmenge 700 ccm.

7. August. In den letzten zwei Tagen Abendtemperatur über 37,4°. Starke Schmerzen über dem größten Umfang des Tumors. Dieser hat sich sichtlich vergrößert. Es lassen sich unter dem Proc. xiphoidens zwei größere Knoten fühlen. Stuhl immer gallig gefärbt. Urin enthält keinen Gallenfarbstoff. Kein Erbrechen.

11. August. Patient klagt sehr oft über Schmerzen in der Magengegend. Oben ist der Tumor bedeutend nach links gewachsen, er reicht unter dem Rippenbogen bis zur linken Mammillarlinie. Milz nicht vergrößert.

12. August. Es wird eine Probepunktion gemacht. Der Bericht des pathologischen Instituts lautet mit großer Wahrscheinlichkeit auf Adenoma hepatis.

14. August. Die Skleren erscheinen zum erstenmal etwas gelblich. Urin enthält noch keinen Gallenfarbstoff.

18. August. Aussehen blaß, Gesichtsfarbe gelblich. Temp. 38,1°, Puls und Respiration beschleunigt. Rechte untere Lungengrenze am untern Rande der dritten Rippe. Herzdämpfung gegen früher um 1 cm nach links verschoben. Über der rechten Lunge hinten Bronchialatmen.

Abdomen bedeutend stärker aufgetrieben. Leber sehr druckempfindlich. Leberdämpfung reicht in der rechten Mammillarlinie bis in die Höhe der Spina ant. sup. Stühle gelb gefärbt, im Urin keine deutliche Gallenfarbstoffreaktion. Kein Ascites. Milz nicht vergrößert.

21. August. Dyspnoe nimmt zu. Puls klein. Deutlicher Ikterus, Gallenfarbstoff im Urin.

23. August. Um elf Uhr vormittags bekommt Patient einen heftigen Anfall von Dyspnoe. Hautfarbe fahlgelb. Radialispuls nicht fühlbar. Abdomen prall gespannt, in den seitlichen Partien deutliche Dämpfung. Verblutung? Exitus zwei Uhr nachmittags.

Sektionsprotokoll. Sektion am 24. August 1903, neun Uhr vormittags.

Abgemagerte Leiche, leicht ikterisch. Abdomen etwas aufgetrieben, im rechten Hypochondrium sind die Konturen eines höckerigen Tumors sichtbar. Bei Eröffnung der Bauchhöhle fließt reichlich blutige Flüssigkeit aus. Zwerchfellstand rechts dritte Rippe, links dritter Interkostalraum. Leber sehr groß, reicht in der Axillarlinie bis zur Spina ant. sup., 12 cm unter den Rippenbogen, das Coecum medianwärts verdrängend. Leberrand in der rechten Mammillarlinie 14 cm unter dem Rippenbogen, in der Medianlinie 26 cm unter dem Ende des Corpus sterni und 6 cm über der Symphyse, in der linken Mammillarlinie 6 cm unter dem Rippenbogen, in der linken Axillarlinie am Rippenbogen. Magen ins linke Hypochondrium verdrängt, seine Oberfläche zum Teil mit der Leber verklebt. Omentum majus nach aufwärts geschlagen, mit der Leber verklebt. Därme mäßig gefüllt, nach links verdrängt. In dem Fossae lumbales und im kleinen Becken ziemlich viel blutige Flüssigkeit.

Lungen stark retrahiert, Herzbeutel ganz freiliegend. Beide Lungen frei, in den Pleurahöhlen keine Flüssigkeit, im Herzbeutel wenig klares Serum.

Herz sehr breit, rechts und links schlaff. Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Klappen ohne Veränderungen. Endokard leicht ikterisch. Myokard blaß, etwas gelblich, mit einigen punktförmigen Trübungen. Wanddicke links 8, rechts 2,5 mm. For. ovale und Ductus Botalli geschlossen.

Balgdrüsen der Zunge sehr groß.

Tonsillen groß, in der rechten nekrotische Pfröpfe, in der linken ein kleiner Absceß.

Pharynx, Oesophagus, Larynx und Trachea außer leicht ikterischer Verfärbung ohne Besonderheiten.

Thyreoidea klein.

Aorta thoracica: Intima leicht ikterisch.

Linke Lunge klein. Pleura glatt glänzend. An mehreren Stellen dicht unter der Pleura gelbe, prominente Knoten von 0,5—1 cm Durchmesser. Schnittfläche: Oberlappen gut lufthaltig, leicht ikterisch, im Unterlappen mäßige Atelektase. Blutgehalt gering.

Rechte Lunge ebenfalls klein, Pleura glatt glänzend. Mehrere subpleurale gelbe Knötchen. Oberlappen wie links, im Mittellappen ver-

minderter Luftgehalt, Unterlappen ganz atelektatisch. Tumorknötchen auf der Schnittfläche scharf abgegrenzt, etwas prominent, zum Teil stark erweicht, von gelblicher oder weißlicher Farbe und geringer Transparenz.

Bronchialschleimhaut leicht ikterisch.

Milz ziemlich groß, 75 g. Pulpa weich, blaß, Trabekel und Follikel deutlich. Follikel normal groß.

Nebennieren ohne Veränderungen.

Nieren leicht ikterisch, sehr blutarm, sonst ohne Veränderungen.

Magen und Duodenum ohne Besonderheiten. Ductus choledochus durchgängig.

Leber: Gewicht 2500 g.

Größter Durchmesser:

von oben nach unten:	rechter Lappen	21 cm,	linker Lappen	12,5 cm.
von rechts nach links:	„ „	22 „	„ „	12,5 „
von hinten nach vorn:	„ „	10 „	„ „	8 „

An der Oberfläche zahlreiche, 4—6 cm Durchmesser haltende Knoten, die oft aus kleineren Höckern von 2—20 mm Durchmesser zusammengesetzt werden. Konsistenz der Knoten zum Teil weich, zum Teil etwas derber. Farbe meist gelblich. Am Lobus Spigelii subperitonäal gelegen findet sich eine große Höhle, welche zerfallenes Tumorgewebe und geronnenes Blut enthält. In der Nähe dieser Höhle, kommunizierend mit ihrem Inhalt, liegen große coagulierte Blutmassen in der freien Bauchhöhle und erstrecken sich an der vorderen Seite des Magens weit nach unten.

Schnittfläche durch die obere Hälfte der Leber: An der Grenze zwischen rechtem und linkem Leberlappen ein etwa 6 cm Durchmesser haltender rundlicher Knoten, gegen die Umgebung scharf abgesetzt, mit Andeutung eines lobulären Baues. Die einzelnen Läppchen variieren zwischen 1 und 20 mm und sind durch seichte Linien unvollkommen voneinander getrennt. Gewebe von gelblichweißer Farbe, mit vereinzelten Hämorrhagien. Transparenz gering, namentlich in den gelben Partien. Nach hinten von diesem Knoten befindet sich ein ähnlicher Knoten von ca. 4 mm Durchmesser, der sich durch geringere Transparenz und ausgedehnte Hämorrhagie vom ersten unterscheidet. Neben diesen Knoten auf der Schnittfläche zerstreut kleinere, teils längliche, teils runde, wenig prominierende Tumormassen von gelblichweißer Farbe und geringer Transparenz. Das Lebergewebe selbst zeigt eine wenig ausgesprochene azinöse Zeichnung, ist blutarm, leicht ikterisch, wenig transparent.

Ein Schnitt an der Grenze zwischen mittlerem und oberem Drittel der Leber zeigt ebenfalls ziemlich scharf voneinander abgesetzte, größere, meist gelappte Knoten von gelblicher oder grünlicher Farbe mit starker hämorrhagischer Infiltration.

Schnittfläche durch das untere Drittel des rechten Leberlappens fast vollkommen von einer großen Tumormasse eingenommen. Das Lebergewebe ist auf der rechten und hintern Seite auf einen schmalen Saum

von höchstens ½ cm Breite reduziert. Der Tumor selbst zeigt deutlich lappigen Bau mit mehr oder weniger scharfer Abgrenzung der einzelnen Lappen. Diese variieren zwischen 1 und 6 cm Durchmesser, die größern Lappen zerfallen ihrerseits wieder in kleinere, meist nur unscharf begrenzte Herde. Die einzelnen Lappen bestehen teils aus einem grauröttlichen, hämorrhagisch infiltrierten, teils einem graugelben, teils einem stark grün gefärbtem Gewebe, das namentlich in den grünen Partien deutlich körnig und trüb ist. In den übrigen Teilen des Tumors ist die Transparenz gering, das restierende Lebergewebe ist stark trüb.

Von allen Tumorknoten läßt sich sehr reichlich trüber Saft abstreifen, welcher frisch untersucht stark verfettete Zellen ohne Glycogen enthält.

Aus vielen größern Pfortaderästen ragen auf der Leberschnittfläche gelbliche Tumormassen hervor, die sich leicht herausheben lassen. Ebenso sieht man an der Einmündung der Vena hepatica in die Vena cava inf. in der ersteren eine fetzige gelbliche Masse, die jedoch das Lumen nicht vollständig ausfüllt.

Die periportalen Lymphdrüsen nicht wesentlich vergrößert, auf der Schnittfläche unverändert.

Im Darm überall gallig gefärbter Inhalt, Follikel etwas groß, sonst nichts Besonderes. Mesenterialdrüsen unverändert.

Pankreas, Aorta abdominalis, Harnblase und Hoden ohne Veränderungen.

Die Schädelsektion ergibt nichts von Belang.

Anatomische Diagnose: Adenoma hepatis mit Metastasen in den Lungen. Blutung ins Abdomen aus einem Tumorknoten.

Aus dem Tumorknoten der Leber und dem angrenzenden Lebergewebe wurden zahlreiche Blöcke von ca. 1 cm Dicke ausgeschnitten, ebenso aus den Knoten der Lungen. Zur Fixierung wurde Alkohol und Sublimat benutzt, zur Einbettung Celloidin. Die Schnitte waren 10—20 μ dick und wurden mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson, nach Weigerts Methode zur Färbung der elastischen Fasern und mit Säurefuchsin-Orange G nach Heussi gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

a) Lebergewebe.

Das Lebergewebe ist in ziemlich großer Ausdehnung zwischen den Geschwulstknoten erhalten geblieben und zeigt da, wo es nicht durch Kompression von seiten der rasch wachsenden Neubildung gelitten hat, nur geringfügige Veränderungen. Diese bestehen vor allem in einer leichten Verbreiterung der Glissonschen Scheiden, welche aber auch nicht überall deutlich ausgesprochen ist. Nirgends kommt es zu einem Zusammenfließen benachbarter Glissonscher Scheiden, so daß also von einer eigentlichen Cirrhose nicht die Rede sein kann. Die Scheiden werden von einem mäßig kernreichen Bindegewebe gebildet, das auch nur spärliche Lympho-

cyten enthält. Pfortader, Leberarterie und Gallengänge lassen sich stets sehr deutlich erkennen. Namentlich die letztern fallen durch ihre dunkle Kernfärbung sofort auf. Auch in den kleineren Glissonschen Scheiden finden sich meist drei bis vier Gallengänge, die bald quer, bald längs getroffen sind. Häufig lassen sie kein deutliches Lumen unterscheiden und erscheinen auf dem Längsschnitt als zwei dicht nebeneinander liegende Reihen von kubischen oder etwas abgeplatteten Zellen, deren Kerne auf der äußern Seite gelegen sind. Die Zahl dieser solid erscheinenden Gänge ist in vielen Glissonschen Scheiden gegenüber der normalen Leber entschieden etwas vermehrt, allerdings nicht bedeutend, denn niemals habe ich in einer Glissonschen Scheide mehr als vier solcher Gänge gesehen. Auch ist hervorzuheben, daß durchaus nicht alle Scheiden diese Vermehrung aufweisen.

In den Acini herrscht die gewöhnliche radiäre Anordnung der Zellbalken. Die Breite eines Balkens wird nur von einer Zelle, seltener von zweien eingenommen. Die Zellen sind normal groß, von kubischer oder unregelmäßig eckiger Gestalt und zeigen meist eine leicht bräunliche Färbung des Protoplasmas. Die Kerne sind rundlich oder oval, haben einen Durchmesser von 5—6 μ und färben sich überall gut. Meist tritt in ihnen ein exzentrisch gelagertes Kernkörperchen deutlich hervor. In manchen Zellen liegen zwei oder sogar drei Kerne, welche meist etwas dunkler erscheinen als die Kerne der übrigen Zellen. Typische Mitosen habe ich nirgends gesehen, hingegen hie und da leicht eingeschnürte und mantelförmige Kerne, welche wohl auf eine amitotische Kernteilung schließen lassen.

Die Kapillaren zwischen den Leberzellkapseln sind im ganzen ziemlich weit und enthalten neben roten Blutkörperchen zahlreiche polynucleäre Leukocyten. Das Kapillarendothel weist schöne spindelförmige Kerne auf, zwischen denen hie und da typische Kupffersche Sternzellen hervortreten.

Stärkere Veränderungen zeigt dagegen das Lebergewebe in der Nähe der großen Tumorknoten. Hier fällt vor allem die Weite der Kapillaren auf, die mit roten Blutkörperchen prall gefüllt sind und deren Breite vielfach das Doppelte des Normalen beträgt. Zwischen ihnen liegen schmale Balken von kleinen atrophischen Leberzellen, die infolge ihrer stark braunen Färbung dunkler als die übrigen, nicht komprimierten Zellen erscheinen. Im allgemeinen ist die Blutstauung in den zentralen Partien der Acini etwas stärker ausgesprochen als in der Peripherie, doch ist der Unterschied nicht sehr bedeutend. In der Nähe der größeren Knoten ist überhaupt die Abgrenzung der Acini etwas schwierig, sie sind durch den Druck des Tumors gleichsam in die Länge gezogen und die Hauptmasse ihrer Balken verläuft konzentrisch um den Tumor.

Außer in der Nachbarschaft der größeren Tumoren finden sich noch in anderen Bezirken des Lebergewebes Stauungserscheinungen und zwar überall da, wo sich größere Geschwulstthromben, die wir später beschreiben werden, in den Ästen der Vena hepatica gebildet haben. Hier erinnert

das Bild häufig an das einer gewöhnlichen geringgradigen Stauungsleber, indem nämlich die Kapillaren hauptsächlich im Zentrum der Acini erweitert sind und zwischen sich schmale, atrophische Leberzellbalken fassen. Die Zellen enthalten häufig zahlreiche helle Vakuolen, waren also offenbar stark verfettet. Hie und da sind sie auch ganz zugrunde gegangen, so daß Kapillare an Kapillare anstößt.

b) Tumoren der Leber.

Die Tumormassen, mit denen fast die ganze Leber durchsetzt ist, zeigen sowohl in ihrem Aufbau wie in ihrem Verhalten gegenüber dem Lebergewebe bedeutende Verschiedenheiten, so daß wir die einzelnen Formen gesondert besprechen müssen.

Beginnen wir mit der Beschreibung eines kleinen Knötchens von 4 mm Durchmesser, das fast überall scharf abgegrenzt in einem Lebergewebe liegt, das außer den durch die Geschwulstthromben hervorgerufenen Stauungserscheinungen keine weiteren Veränderungen aufweist. Bei Lupenvergrößerung läßt dieses Knötchen an der Peripherie Einkerbungen erkennen, die sich zum Teil als schmale bindegewebige Septen ins Innere des Tumors fortsetzen. Das Bindegewebe dieser Septen ist mäßig kernreich und enthält eine geringe Zahl von Lymphocyten, es führt weder Gallengänge noch größere Gefäße, nur einige kleine Gefäße, deren Wandung aus Endothel und Adventitia besteht, folgen seinem Verlauf. Die Färbung der elastischen Fasern ergibt, daß die Septen wohl solche in mäßiger Menge enthalten, daß aber nirgends ein Ring von elastischen Fasern um ein Gefäß herum vorkommt. Es fehlen also Gefäße, welche als sichere Arterien und Venen zu erkennen wären und somit haben diese Septen auch gar keine Ähnlichkeit mit Glissonschen Scheiden. Die Septen durchziehen zum Teil den Tumor ganz, zum Teil ragen sie nur eine Strecke weit ins Tumorgewebe vor, so daß dadurch eine Entstehung des Knötchens durch Konfluenz von mehreren kleineren wahrscheinlich gemacht wird.

Die Neubildung besteht, wie schon bei schwacher Vergrößerung deutlich hervortritt, aus Zellbalken, die einen sehr stark gewundenen Verlauf haben und vielfach netzförmig untereinander zusammenhängen. Von Leberzellbalken unterscheiden sie sich auf den ersten Blick durch ihre bedeutendere Breite, durch die dichtere Lagerung der Kerne und durch den unregelmäßigen Verlauf, nirgends zeigen sie eine radiäre Anordnung um ein zentral gelegenes Gefäß. Zwischen ihnen liegen Lücken und Spalten, deren Weite etwas geringer ist als die von gut injicierten Acinuskapillaren.

Zur deutlichen Unterscheidung von Tumor- und Lebergewebe erwies sich nun die gewöhnliche Färbung mit Hämalaun-Eosin ungenügend. Das Protoplasma der Tumorzellen färbt sich allerdings dabei heller rot als das der Leberzellen, doch ist die Differenz nicht sehr bedeutend. Ich bediente mich daher der zuerst von Heussi angewandten Färbung mit Orange G, welche den Unterschied zwischen den beiden Zellarten viel deutlicher

hervortreten läßt. Während nämlich bei dieser Färbung die Leberzellen einen tief braunroten Ton annehmen, erscheint das Protoplasma der Tumorzellen zum Teil hellorange, zum Teil nimmt es gar kein Orange auf, sondern färbt sich mit dem zur Kernfärbung verwendeten Hämalaun leicht bläulich.

Die Größe der Tumorzellen schwankt beträchtlich, die große Mehrzahl ist etwas kleiner als die Leberzellen in den nicht komprimierten Partien, das Verhältnis ist ungefähr 5:6. Doch kommen auch Zellen vor, die ebenso groß oder noch größer, und andere, die ganz bedeutend kleiner, oft nur halb so groß wie Leberzellen sind. Die Zellkerne liegen im Durchschnitt um ihren eigenen Durchmesser, manchmal aber auch nur um dessen Hälfte voneinander entfernt. Fast ebensosehr wie die Größe wechselt die Form der Zellen. Die meisten sind unregelmäßig fünf- und sechseckig, daneben kommen aber auch langgestreckte, schmale Zellen nach Art von Schaltzellen vor, die hie und da in etwas größerer Zahl an den Rändern der Balken, doch oft auch mitten zwischen den anderen Zellen liegen. Das Protoplasma der Tumorzellen ist bedeutend weniger granuliert als das der Leberzellen, dabei sind die Granula etwas gröber und nicht so gleichmäßig verteilt wie in den Leberzellen. Die bräunliche Färbung, die den Leberzellen eigentümlich ist, fehlt meistens. Doch muß betont werden, daß sich verhältnismäßig viele Zellen, die in der Beschaffenheit des Protoplasmas in bezug auf Granulierung und Färbung vollkommen Leberzellen entsprechen, mitten zwischen den anderen verteilt finden. In einigen kleineren Zellgruppen erscheint das Protoplasma sehr hell, was von kleineren und größeren Vakuolen, in denen offenbar Fettropfen lagen, herrührt. Endlich mag noch bemerkt werden, daß die Zellgrenzen fast überall deutlich zu sehen sind.

Gerade umgekehrt wie bei den Zellen stellt sich das Größenverhältnis bei den Kernen der Leber- und Tumorzellen. Während die Kerne der Leberzellen einen Durchmesser von 5—6 μ haben, beträgt dieser bei den Kernen der Tumorzellen 6—8 μ, und oft steigt er bis zu 12 μ, so daß diese großen Kerne den doppelten Durchmesser eines Leberzellkerns haben. Andrerseits finden sich freilich auch einige kleine Kerne von nur 3 μ Durchmesser. Die Form der Kerne ist rundlich oder oval, einzelne zeigen auch leichte Lappung oder seitliche Einkerbungen. Die mittelgroßen und großen Kerne besitzen in der Mehrzahl ein schönes Chromatingerüst mit weiten Maschen, in welchem ein Kernkörperchen deutlich hervortritt, seltener sind es deren zwei oder drei. Die größten Kernkörperchen haben einen Durchmesser von 3 μ, sie färben sich nicht mit Hämalaun, sondern mit Eosin und Orange G, sind also acidophil. Nicht selten lagern sich die blauen Chromatinkörner in größerer Zahl direkt an die Oberfläche der Nucleoli an, so daß diese ein feinzackiges Aussehen gewinnen und die Rot- oder Orangefärbung fast verdeckt wird. Im Gegensatz zu diesen schön bläschenförmigen Kernen sind die kleinen, meist ovalen Kerne und auch einige der mittelgroßen bedeutend dunkler und sehr chromatinreich, so daß keine deutliche Struktur zu erkennen ist. Meist ist auch das Proto-

plasma dieser Zellen dunkler und dichter granuliert als das der übrigen Tumorzellen. Zu diesem Typus gehören die meisten der oben erwähnten Schaltzellen. Mitosen der Kerne im Monaster- und Dyasterstadium kommen vor, sind aber ziemlich spärlich. Hie und da liegen auch zwei meist dunkle Kerne in einer Zelle, hingegen nie eine größere Zahl.

Ziemlich häufig treten in den Kernen regressive Veränderungen auf. Einzelne zeigen Runzelung der Kernmembran, verbunden mit Verdichtung des Chromatins. Bei anderen sieht man eine oder mehrere helle Vakuolen von verschiedener Größe, umgeben von einer feinen blauen Linie, im Innern des Kerns oder der ganze Kern ist bis auf die Kernmembran in eine homogene, leicht bläuliche Masse umgewandelt, in der sich weder Chromatinkörner noch Kernkörperchen unterscheiden lassen. Oder endlich es fehlt ein deutlich abgegrenzter Kern, an seiner Stelle liegen im Zentrum der Zelle mehrere rundliche, längliche oder gelappte, sehr dunkle Chromatinklumpen.

Wie oben hervorgehoben, sind die Zellen in Form von Balken angeordnet, die erheblich breiter als Leberzellbalken sind. Im Durchschnitt liegen in der Breite eines Balkens 5—6, oft aber auch 10—12 Zellen. In einzelnen Bezirken des Tumors, wo die Balken verhältnismäßig schmal sind, fällt auf, daß die Kerne vorwiegend an der Außenseite der Balken liegen, während im Innern des Balkens eine breitere Zone von Protoplasma sich erstreckt, so daß man hier Drüsenschläuche vermuten könnte. Doch fehlt ein eigentliches Lumen. An andern Stellen, besonders in der Nachbarschaft bindegewebiger Septen, verbreitern sich die Balken zu größeren Zellhaufen, die hauptsächlich aus kleinen Zellen bestehen und bei schwacher Vergrößerung infolge der dichten Lagerung der Kerne sehr dunkel erscheinen. Die Zellen haben sich hier am meisten vom Typus der Leberzellen entfernt, ihr Protoplasma hat durchweg einen leicht bläulichen Ton.

Neben der trabekulären Struktur lassen sich aber auch Andeutungen von Kanälen erkennen, die Ähnlichkeit mit Drüsenschläuchen haben. Schon die oben erwähnte Randstellung der Kerne in den schmalen Zellsträngen weist darauf hin, aber außerdem tritt hier und da zwischen den Zellen eines Balkens ein ganz feines punktförmiges Lumen auf, um das die nächstgelegenen Zellen, die meist niedrig zylindrische Form besitzen, mit ihren Achsen radiär gestellt sind. Ihr Kern liegt auf der vom Lumen abgewandten Seite, das Protoplasma ist meist ziemlich reichlich, dicht granuliert und färbt sich ziemlich dunkelorange. Es zeigt also noch große Ähnlichkeit mit dem der Leberzellen. Zuweilen liegt im Lumen ein kleines, homogenes, gelbbraunes Kügelchen.

Die schmalen Spalten und Lücken zwischen den Balken werden von einem feinen Netz von engen Kapillaren eingenommen. Den Tumorzellen dicht anliegend verläuft längs der Balken eine feine Linie, in welche längliche schmale Kerne nach Art von Endothelkernen eingestreut sind. Das Tumorgewebe zeigt also, auch was die Blutkapillaren anlangt, eine große Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe. Nun sind die Kapillaren etwas

schmäler, gleichsam komprimiert durch die größere Breite der Zellbalken. Dabei paßt sich ihr Lumen den Konturen der Zellbalken an, so daß es auf dem Querschnitt bald röhrenförmig, bald spaltförmig erscheint. An einzelnen Stellen ragen protoplasmareiche Zellkörper, deren Kerne gleich den benachbarten Endothelkernen sind, ins Lumen vor und ferner sieht man auch spindelige Zellen, die sich am einen Ende, wo der Kern liegt, in zwei kurze Fortsätze gabeln. Diese Zellen entsprechen offenbar Kupfferschen Sternzellen.

Auffallend sind größere, mit roten Blutkörperchen angefüllte Räume von 0,05—0,25 mm Durchmesser, die bei ihrer außerordentlich regelmäßigen runden oder ovalen Form und ihrer scharfen Begrenzung in erster Linie Gefäße, vielleicht auch eine kavernöse Stelle im Tumor vermuten ließen. Doch sind die Räume, um einen wirklich kavernösen Bau zu veranlassen, zu wenig zahlreich und liegen zu weit auseinander. Für die Annahme, daß hier Gefäße vorliegen, spricht auch die Beschaffenheit der in diesen Räumen liegenden roten Blutkörperchen: denn sie sind aus einer glänzenden Substanz gebildet, die nur selten im Zentrum etwas heller erscheint, und haben also durchschnittlich das Aussehen von gut erhaltenen, nicht ausgelaugten roten Blutkörperchen. Im Hämalaun-Eosinpräparat färben sie sich sehr verschieden, bald schön eosinrot, bald bläulich und zum Teil, besonders die in der Mitte gelegenen, auch leicht gelblich.

Trotzdem bin ich zu dem Resultat gekommen, daß es sich hier nicht um Gefäße handelt, sondern um Extravasate, die allerdings erst in der letzten Zeit entstanden sein können. Zunächst sind die meisten Räume in ihrer ganzen Peripherie nur von Geschwulstzellen begrenzt, zwischen denen sich hier und da die roten Blutkörperchen in Form von kurzen Zacken nach außen vorschieben, und auch in der Nachbarschaft finden sich manchmal rote Blutkörperchen einzeln und in ganz kleinen Gruppen mitten in einem Geschwulstbalken. An einigen Stellen, besonders in den kleineren Räumen, ragen locker liegende Tumorzellen zwischen die roten Blutkörperchen vor und einzelne haben sich ganz abgelöst. Allerdings ist zu bemerken, daß sich hier und da auch der Anschein eines Endothels findet, doch niemals im ganzen Umfang eines solchen Raumes, nur an einer beschränkten Stelle liegt der Blutmasse direkt ein länglicher, schmaler Kern an, der sich von den runden Kernen der benachbarten Geschwulstzellen deutlich unterscheidet. Ich gestehe, daß mir diese Bilder zuerst beweisend zu sein schienen für die Gefäßnatur dieser Räume. Das Fehlen des Epithels an den meisten Stellen des Umfangs konnte ja auf einer postmortal häufig vorkommenden Maceration beruhen. Als entscheidend konnte ich nur die Untersuchung von Schnittserien ansehen, denn dabei mußte sich herausstellen, ob diese Räume untereinander zusammenhängen oder in andere deutliche Blutgefäße übergehen. Ich habe den kleinen Rest dieses Tumors nach Durchfärbung mit Hämalaun zu Schnittserien benutzt, wobei allerdings nur 30 Schnitte von 20 μ Dicke gewonnen wurden und nur in 15 Schnitten waren noch Bluträume vorhanden. So klein die

Zahl dieser Schnittserie ist, so genügte sie doch vollständig, um folgendes festzustellen: Die verschiedenen Bluträume hängen nicht untereinander zusammen, sie behalten allerdings nicht immer die Form, die sie in ihrer Mitte an der Stelle der größten Flächenausdehnung haben, sie nehmen manchmal statt runder längliche Form an und werden wieder rundlich. Die größeren erhalten sich durch 6—10 Schnitte und sind also in der Mehrzahl kugelig bei einem Durchmesser von 0,1—0,2 mm. In dem letzten Schnitt sind sie sehr klein und meist am wenigsten scharf begrenzt. Gerade hier machen sie durchaus nicht den Eindruck eines Gefäßlumens, sondern eines kleinen Extravasats, das sich an beliebiger Stelle in einen Geschwulstbalken ergossen hat. Auf dem folgenden Schnitt findet sich an entsprechender Stelle ganz gewöhnliches Geschwulstgewebe und nichts deutet auf die Anwesenheit eines hämorrhagischen Herdes im vorhergehenden Schnitt hin. Die Herde zeigen also die scharfe Begrenzung nur in der Mitte ihrer größten Ausdehnung und auch da nicht an ihrem ganzen Umfang. Ferner ist ein Zusammenhang mit benachbarten Blutkapillaren nicht deutlich zu sehen. Daß ein solcher existiert haben muß, ist von vornherein klar, aber derselbe ist, nachdem das Extravasat sich gebildet hat, verschwunden. Die rundliche Form der Bluträume erklärt sich wohl daraus, daß sich die erhalten gebliebenen Tumorzellen unter dem Druck des Extravasates zu einem einheitlichen Belag geformt haben, so daß eine scharfe Abgrenzung entsteht. Daß auf kurze Strecken hin ein Endothel die Wandung bildet, ist nicht verwunderlich, wenn man annimmt, daß ein Zellbalken vollständig bis auf die anliegende Kapillare zerstört wurde. Die stellenweise bläuliche Färbung der roten Blutkörperchen rührt wahrscheinlich von dem gelösten Chromatin zerfallener Kerne her. Maceriertes Endothel war nirgends zu finden.

Von Wichtigkeit sind endlich noch die Randpartien des Tumors und das Verhalten des angrenzenden Lebergewebes. Die Neubildung stößt nämlich fast überall an das Lebergewebe direkt an, nur auf kleine Strecken hin legen sich einige feine Bindegewebsfasern dazwischen. Eine eigentliche bindegewebige Kapsel fehlt. Die dem Tumorknoten zunächst gelegenen Leberzellbalken zeigen das ausgesprochene Bild der Druckatrophie. Die Zellen sind sehr schmal, aber stark in die Länge gezogen und manchmal fast spindelförmig. Ihr Protoplasma erscheint stark braun gefärbt, die Kerne sind klein und dunkel und liegen in der Längsrichtung eines Balkens um das Vier- bis Fünffache ihres Durchmessers voneinander entfernt. Die Zellen bilden konzentrisch um den Tumor verlaufende Reihen, zwischen denen die Kapillaren als ganz schmale Spalten erscheinen. Da, wo der Tumor die oben genannten Einkerbungen an der Peripherie zeigt, verlaufen noch einige wenige Leberzellbalken ins Innere des Tumors, wo sie sich zum Teil in den bindegewebigen Septen verlieren. Die Grenze zwischen Leber- und Tumorgewebe ist nun auf große Strecken hin eine vollständig scharfe. An die innerste Schicht atrophischer Leberzellen lagert sich das Tumorgewebe dicht an und zwar teils als kontinuierliche Zell-

schicht, teils mit den verbreiterten Enden seiner Zellbalken. Meist läßt es sich, namentlich bei Färbung mit Orange G, durch die Verschiedenheit des Protoplasmas mit vollkommener Sicherheit entscheiden, ob eine Zelle dem Leber- oder dem Tumorgewebe angehört. An anderen Stellen freilich liegen die Verhältnisse nicht so klar. Man sieht hier einen schmalen Leberzellbalken in tangentialer Richtung auf die Peripherie des Tumors zulaufen und sich unter allmählicher Verbreiterung seiner Zellen direkt in einen Tumorzellbalken fortsetzen, wobei auch die zu beiden Seiten des Leberzellbalkens liegenden Kapillaren direkt in die Kapillaren des Tumors übergehen. Doch gelingt es meist auch hier, die Grenze zwischen Leber- und Tumorgewebe genau zu bezeichnen, da sich an die letzte stark braun gefärbte Leberzelle fast stets eine Zelle anlagert, die durch ihr helleres Protoplasma und ihren größeren, bläschenförmigen Kern deutlich als Tumorzelle charakterisiert ist. An einzelnen Stellen ist es aber auch bei Orangefärbung nicht möglich, die Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen genau angeben zu können, denn manchmal stoßen an sichere Leberzellen Zellen an, welche zwar einen etwas größeren Kern besitzen, aber in der Beschaffenheit des Protoplasmas mit Leberzellen noch vollständig übereinstimmen. Ich werde auf diese „Übergangsbilder" später noch ausführlicher zurückkommen.

Die größeren Tumoren von mehreren Zentimetern Durchmesser, die makroskopisch gelblich oder stark grün gefärbt und gut abgekapselt waren, schließen sich in ihrem Bau an das eben beschriebene Knötchen nahe an. Sie werden von breiten und schmalen bindegewebigen Septen ganz oder teilweise durchzogen und erhalten dadurch eine Andeutung von lappigem Bau. Die Septen sind kernarm und enthalten keine Lymphocyten, sie sind auch frei von Gallengängen und enthalten nur spärliche Gefäße, darunter auch einige kleine Arterien mit Ringmuskulatur und gut ausgebildeter Elastica interna. Durch diese Septen werden Läppchen von 5—10 mm Durchmesser mehr oder minder vollständig abgeteilt. Diese Läppchen haben wegen ihrer sehr verschiedenen Größe und unregelmäßigen Form keine Ähnlichkeit mit Leberacini, jedoch zeigen sie unter sich eine weitgehende Übereinstimmung ihrem Bau. Sie sind zusammengesetzt aus sehr stark gewundenen und netzförmig zusammenhängenden Zellbalken, die meist nur enge Lücken und Spalten zwischen sich haben. Die Zellbalken unterscheiden sich auch hier von Leberzellbalken durch ihre größere Breite, durch dichtere Lagerung der Kerne und das Fehlen einer radiären Anordnung; verglichen mit dem vorher beschriebenen Knötchen sind sie hier eher etwas schmäler, und ebenso sind auch die Zellen hier im ganzen etwas kleiner. Die Größe der Zellen verhält sich zu der von Leberzellen meist wie 1 : 2, seltener wie 3 : 4. Das Protoplasma der Zellen weicht in bezug auf Färbbarkeit und Granulierung nur wenig von dem der Leberzellen ab, nur fehlt meist die bräunliche Eigenfarbe der Leberzellen. Mit Eosin färbt sich das Protoplasma ziemlich dunkel und auch die Orangefärbung ergibt keinen bedeutenden Unterschied zwischen Leber- und Tumor-

zellen, eine bläuliche Tönung kommt nur selten vor. Die Kerne haben durchschnittlich einen Durchmesser von 3—4,5 μ, sind also, absolut genommen, etwas kleiner als Leberzellkerne. meist liegen sie um ihren eigenen Durchmesser voneinander entfernt. Die Größenunterschiede zwischen den einzelnen Kernen sind im allgemeinen sehr gering, sehr große Kerne fehlen. Fast durchweg besitzen die Kerne ein schönes Chromatingerüst mit einem Kernkörperchen. Dunkle Kerne sind selten, doch kommen Degenerationserscheinungen ziemlich häufig vor.

Die Zellbalken sind in der großen Mehrzahl solid, in der Breite zählen sie 4—6, an einigen Stellen jedoch auch 8—10 Zellen, auf dem Querschnitt erscheinen sie rundlich. In manchen Läppchen fällt auch hier die Randstellung der Kerne an den Balken auf. Dagegen kommen hier wirkliche Drüsenlumina viel häufiger als in dem zuerst beschriebenen Knötchen vor. Ziemlich oft sieht man hier an beliebiger Stelle eines Balkens zwischen den Zellen ein rundliches Lumen auftreten, das ungefähr die Größe eines Zellkerns besitzt und mit einer braungelben oder olivengrünen, homogenen, stark lichtbrechenden Masse ausgefüllt ist. Um dieses Lumen sind die zunächst gelegenen Zellen radiär angeordnet, sie sind kubisch oder niedrig zylindrisch, und ihre Kerne liegen vom Lumen entfernt. Ihr Protoplasma ist ziemlich reichlich und unterscheidet sich in nichts Wesentlichem von dem der Leberzellen. Meist wird das Lumen von 6—8 solcher Zellen umsäumt, an die sich außen polyedrische Tumorzellen anlagern, so daß das Lumen also keineswegs nur von einer Schicht Zellen umgeben ist. Im Längsschnitt konnte ich diese feinen Lumina nie auf größere Strecken hin verfolgen, sie haben also offenbar einen sehr stark gewundenen Verlauf. Diese drüsenkanalähnlichen Formen finden sich ungefähr in gleicher Zahl in den zentralen Partien der großen Knoten.

Die Kapillaren zwischen den Zellbalken sind fast überall sehr eng, doch sind sowohl Endothelkerne als Kupffersche Sternzellen stets deutlich zu erkennen. Hier und da liegen aber im Tumorgewebe auch etwas weitere Gefäße mit Endothel und einer schmalen, bindegewebigen Adventitia. Arterielle Gefäße mit Ringmuskulatur und Elastica interna konnte ich im Tumorgewebe nirgends nachweisen. In großer Zahl finden sich auch hier die schon oben beschriebenen rundlichen Bluträume, sie sind hier manchmal sehr groß und haben einen Durchmesser bis zu 3 mm. Auch hier konnte ich durch Anfertigung einer Schnittserie, die 280 Schnitte von 15 μ Dicke umfaßte, ihre Entstehung aus Hämorrhagien sicher nachweisen. Die Räume erhalten sich durch 16—20 Schnitte und verschwinden dann, indem gewöhnliches Tumorgewebe an ihre Stelle tritt. Sie werden meist in scharfer Linie von Tumorzellen begrenzt, nur höchst selten findet sich an der Peripherie ein Endothelkern, und auch ein maceriertes Endothel ist nirgends anzutreffen. Ziemlich oft kann man einen Zusammenhang dieser Bluträume mit Kapillaren feststellen, die offenbar durch die Zerstörung der Tumorzellen eröffnet worden sind. Neben diesen scharf begrenzten Bluträumen kommen aber auch noch zahlreiche größere und kleinere Hämorrha-

gien von ganz unregelmäßiger Form und unscharfer Begrenzung vor und ferner finden sich in den zentralen Partien der Knoten auch Nekrosen der Zellen. Sie bilden homogene Schollen, in denen sich die Kerne ganz schwach oder gar nicht mehr färben. Stellenweise zeigen auch ganze Gruppen von Zellbalken helle Vakuolen im Protoplasma. Diese nehmen oft den ganzen Zelleib ein und waren offenbar von Fettropfen erfüllt.

Umgeben sind die Tumorknoten von einer 1—4 mm dicken bindegewebigen Kapsel, welche sie scharf vom umgebenden Lebergewebe abgrenzt und auch die bindegewebigen Septen ins Innere entsendet. Das Bindegewebe ist in den innersten Schichten kernarm, enthält nur spärliche Lymphocyten und ganz wenige kleine Gefäße. Nach außen hingegen, wo es an das Lebergewebe anstößt, wird es reicher an Spindelzellen und Lymphocyten und es treten auch größere Gallengänge mit deutlichem Lumen und Zylinderepithel auf, ferner zahlreiche Gefäße, darunter sowohl Arterien wie Venen. Elastische Fasern finden sich, abgesehen von den Gefäßwandungen, in ziemlich großer Zahl. Außerdem schließt die äußere Schicht des Kapselbindegewebes schmale Zellbalken ein, die aus kleinen Zellen mit bläschenförmigem Kern und wenig Protoplasma bestehen und mit neugebildeten Gallengängen übereinstimmen. Diese Zellbalken erscheinen auf dem Längsschnitt als zwei Reihen dicht aneinanderliegender platter oder kubischer Zellen, auf dem Querschnitt sind sie rundlich, lassen aber fast nie ein Lumen erkennen. Unter sich hängen sie vielfach netzförmig zusammen und oft kann man auch ihren direkten Übergang in Leberzellbalken wahrnehmen. Sehr wahrscheinlich sind sie unter dem Einfluß des wuchernden Kapselbindegewebes aus Leberzellen hervorgegangen. Einen Zusammenhang zwischen Gallengängen und Tumorgewebe konnte ich hingegen nirgends finden. Gegen das umgebende Lebergewebe ist die Tumorkapsel nicht scharf abgegrenzt, denn sie hängt hier mit Glissonschen Scheiden zusammen und sendet auch ziemlich breite Bindegewebszüge in die benachbarten Aini, so daß die Lebezellbalken außeinander gedrängt und zumteil völlig von Bindegewebe umwachsen werden. Die Leberzellen sind atrophisch und häufig auch verfettet. Auch das Bindegewebe der Glissonschen Scheiden ist deutlich vermehrt und enthält auéer zahlreichen Lymphocyten auch einige neugebildete Gallengänge. Mit zunehmender Entfernung von dem Tumor knoten nimmt jedoch das periportale und intraacinöse Bindegewebe fortschreitend ab, bis wir schließlich in einer Distanz von $\frac{1}{2}$—1 cm vom Tumor völlig normales Lebergewebe antreffen.

Die großen Knoten zeigen jedoch nicht überall die oben beschriebene regelmäßige Zusammensetzung aus Zellbalken, denn in einigen Partien, besonders an der Peripherie der Knoten, beginnt der Bau weniger regelmäßig trabekulär zu werden, was sich schon bei schwacher Vergrößerung dadurch bemerkbar macht, daß sich die Zellbalken nicht mehr deutlich abgrenzen lassen und daß die Kapillaren nicht mehr als helle Lücken und Spalten hervortreten. Außerdem fällt an diesen Stellen die

äußerst dichte Lagerung der Kerne auf. Die Zellen sind sehr klein und besitzen sehr wenig Protoplasma, so daß die Kerne nur um einen halben Durchmesser auseinander liegen. Die Zellform ist rundlich oder polyedrisch, das Protoplasma erscheint meist etwas heller, die Kerne dagegen etwas dunkler als in den Tumorzellen der schön trabekulären Partien. Die Kerne haben einen Durchmesser von 3—5 μ und sind meist rund, selten oval. Diese Zellen liegen nun nicht in scharf abgegrenzten Balken, sondern bald in größeren Haufen, bald in kleinen Gruppen mit ganz unregelmäßigen Umrissen. Zuweilen findet man mitten in diesen Zellhaufen noch einige schmale, niedrig zylindrische Zellen radiär um ein ganz feines Lumen ohne Inhalt angeordnet. Zwischen den Zellhaufen liegen hier und da kleine, ganz unregelmäßig geformte Spalten, die von feinkörnigen Massen ausgefüllt werden, aber keine endotheliale Wand erkennen lassen. Kapillaren mit deutlichem Lumen durchziehen nur in geringer Zahl diese Zellhaufen. stets ist ihr Lumen sehr eng und oft sieht man nur noch eine Reihe von hintereinander liegenden Spindelzellen zwischen den Tumorzellen verlaufen. Diese Spindelzellzüge lassen sich aber häufig in Kapillaren mit deutlichem Lumen verfolgen und es ist wahrscheinlich, daß sie stark komprimierte Kapillaren darstellen. Sie sind nirgends von Bindegewebsfasern begleitet und bedingen auch nirgends einen alveolären Bau. Die hier beschriebene kleinzellige Form des Tumorgewebes besitzt offenbar eine bedeutende Wachstumsfähigkeit, denn wir werden ihr später namentlich in den Gefäßen wieder begegnen.

Der große Knoten, der fast das ganze untere Drittel des rechten Lappens einnahm, ist im Zentrum in sehr großer Ausdehnung nekrotisch. Ferner haben Hämorrhagien einen großen Teil des Tumorgewebes zerstört, an seiner Stelle findet sich ein Netzwerk von breiten und schmalen Fibrinbalken, dessen Maschen mit roten Blutkörperchen oder nekrotischen Tumorzellen angefüllt sind. Manchmal finden sich zwischen den Fibrinbalken auch äußerst zahlreiche feine Chromatinkörner, welche offenbar von zu Grunde gegangenen Kernen herrührten. An einer Stelle hat sogar Verkalkung der nekrotischen Massen stattgefunden. In den Hämorrhagien sind oft nur die bindegewebigen Septen erhalten geblieben, an anderen Stellen dagegen finden sich auch noch größere und kleinere Reste von Tumorgewebe. Dieses zeigt zumteil den regelmäßig trabekulären Bau, zumteil hat es den kleinzelligen Charakter.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Neubildung zu den Gefäßen, die bei der Weiterverbreitung der Geschwulst in der Leber selbst und im übrigen Körper eine sehr wichtige Rolle spielen. Die Pfortaderäste enthalten in sämtlichen Schnitten, auch in sonst ganz normalem Lebergewebe, Tumorelemente in dieser oder jener Form. In vielen kleinen Ästen, die für den Blutstrom offenbar vollständig durchgängig sind, sehen wir im Lumen zwischen den roten Blutkörperchen mehr oder weniger zahlreiche Tumorzellen liegen. Sie sind meist klein, haben einen ziemlich dunklen Kern und wenig Protoplasma und liegen isoliert oder in

kleinen Gruppen. Ist letzteres der Fall, so findet man gewöhnlich auch einige spindelförmige Kerne zwischen die Tumorzellen eingestreut. Dabei ist das Venenendothel völlig intakt.

Andere Pfortaderäste dagegen sind vollkommen mit Tumorgewebe erfüllt oder es finden sich neben dem Tumorgewebe noch Thromben aus Fibrin, Leukocyten und roten Blutkörperchen, die zumteil von der Venenwand aus organisiert sind und zum Teil auch von Tumorgewebe durchwachsen werden. Die vollkommen mit Tumorgewebe erfüllten Äste könnte man auf dem Querschnitt mit abgekapselten Tumorknoten verwechseln, wenn nicht die begleitende Leberarterie und ein oder zwei Gallengänge auf die Pfortader hinweisen würden. Die ausfüllenden Tumormassen sind von verschiedener Art. In manchen Ästen erscheinen sie als gut abgegrenzte gewundene Zellbalken mit relativ großen Zellen, welche überall der bindegewebigen Venenwand direkt auflagern. Das Endothel der Vene fehlt, dagegen finden sich zwischen den Tumorzellbalken ganz deutliche Blutkapillaren, die schöne Endothelkerne besitzen und den gleichen Charakter wie in den bisher beschriebenen Tumorknoten haben. Häufiger hat das ausfüllende Tumorgewebe den kleinzelligen Typus, bei dem die Zellen meist nicht mehr in deutlichen Balken, sondern in unregelmäßigen Haufen liegen. Dies ist besonders in den größeren Pfortaderästen der Fall. Auch hier findet sich ein selbständiges Stroma, das an vielen Stellen von sehr engen Kapillaren gebildet wird, deren Endothelrohr ganz deutlich ist, während man an anderen Stellen in der schmalen Spalte nur einen Zug von hintereinander liegenden Spindelzellen sehen kann. Wahrscheinlich handelt es sich hier um kollabierte Kapillaren. Das Endothel der Vene ist auch hier an den meisten Stellen verschwunden, an anderen sieht man noch einzelne Endothelkerne zwischen Tumorgewebe und bindegewebiger Venenwand. Hier und da, aber nur selten, gehen auch einzelne Bindegewebsbalken von der Venenintima aus und ziehen durch das Tumorgewebe zur gegenüberliegenden Wand. Bei diesen ganz mit Tumorgewebe erfüllten Pfortaderästen gewinnt man den Eindruck, daß es sich um ein kontinuierliches Fortwachsen der Neubildung im Gefäßlumen handelt, denn auch die auf größere Strecken hin längs getroffenen Äste lassen keine Lücke in den ausfüllenden Massen erkennen. Wichtig ist nun ferner die Tatsache, daß das kleinzellige Tumorgewebe die Venenwand durchbrechen kann. Durch eine schmale Lücke dringt es nach außen und bildet im angrenzenden Lebergewebe einen Knoten oder einen breiten Strang von bedeutend größerem Durchmesser, als die Lücke in der Venenwand beträgt, so daß also das außen gelegene Tumorgewebe dem intraportalen knospenförmig aufsitzt. Daß es sich dabei nicht um ein Hineinwachsen in einen abgehenden Venenast handelt, beweist das plötzliche Abschneiden der elastischen Venenwand zu beiden Seiten der Lücke, ein Umbiegen nach außen kommt nicht vor. Außerdem fehlt dem knospenförmigen Auswuchs fast stets eine bindegewebige Umhüllung mit elastischen Fasern, er wird meist nur von Lebergewebe begrenzt.

Was die Lebervene anbetrifft, so treffen wir auch in ihren Ästen überall Tumorelemente an, doch nirgends füllen sie das Lumen vollständig aus, ohne für den Blutstrom Raum zu lassen. Sehr oft begegnen wir wandständigen Thromben, bestehend aus Fibrin, roten Blutkörperchen und Häufchen von Leukocyten, in welche die Tumorzellen regellos eingelagert sind. Unter diesen letzteren herrscht die größte Mannigfaltigkeit. Man trifft hier ziemlich große Zellen, die mit Leberzellen die größte Ähnlichkeit haben, sowohl einzeln als in kleinen Gruppen, ferner die kleinen Zellen mit dunklem Kern und wenig Protoplasma, ebenfalls einzeln oder in Haufen, in denen auch Spindelkerne vorkommen, ferner ganze Zellbalken mit schönem Endothelbelag und endlich hier und da auch kleine Drüsenkanäle, kurz, es wiederholen sich hier alle Formen, die wir in den Leberknoten bereits getroffen haben. Das Venenendothel fehlt stets an der Stelle dieser Thromben.

Auch die Leberarterie ist nicht frei von Tumorzellen. Allerdings ist ihr Endothel völlig intakt und die Wandung nirgends durchbrochen, aber zwischen den roten Blutkörperchen liegen auch hier zahlreiche kleine Tumorzellen, die meist isoliert sind und sich nur selten zu kleinen Gruppen vereinigen.

Endlich sind Tumorzellen auch in die Kapillaren eingedrungen, wo man sie stets, auch in sonst normalem Lebergewebe, vorfindet. Sie heben sich durch ihren dunklen Kern gut von den Leberzellen ab und liegen fast immer vereinzelt. Nur in der Umgebung der Venae centrales sind sie oft etwas zahlreicher. Wahrscheinlich handelt es sich hier um Zellen, die von den kleinsten Pfortaderästen aus in die Kapillaren verschleppt worden sind.

Mit den Gefäßen im innigsten Zusammenhang stehen Tumorknoten im Lebergewebe, welche nach ihrer Anordnung um größere Pfortaderäste, durch die Art ihres Wachstums und ihren vom Lebergewebe stark abweichenden Bau nicht wohl anders als Metastasen aufgefaßt werden können. Diese Metastasen erscheinen in den Schnitten zum größten Teil als isolierte, von Lebergewebe umschlossene Tumorknoten. Ihre Form und Größe variiert ungemein. Die einen sind rundlich, andere länglich oval oder zapfenförmig und viele haben unregelmäßig buchtige Umrisse. Manche bilden ganz kleine Zellhaufen, andere haben einen Durchmesser von ½ cm. Auch in ihrer Struktur sind nicht alle diese Knoten gleichartig, doch stimmen sie wenigstens darin überein, daß sie nirgends die regelmäßig trabekuläre Struktur der großen Knoten aufweisen.

Ein Teil der Knoten ist aus dem kleinzelligen Tumorgewebe aufgebaut, wie es in den größeren Pfortaderästen vorherrschend ist. Hier und da erinnern auch diese kleinen Zellen in ihrer Anordnung an die Balken der großen Tumoren, doch sind die zwischenliegenden Kapillaren so eng, daß die Umrisse der Balken nicht recht hervortreten. Die Hauptmasse der Knoten besteht aus locker liegenden Zellhaufen, die ohne jede Regel-

barten Tumorknoten in Verbindung treten, und so ist es wahrscheinlich, daß wohl die meisten Knoten direkt aus den Tumorthromben der Pfortader hervorgegangen sind.

c) Lungenmetastasen.

Die Lungenmetastasen bilden in der Mehrzahl kleine rundliche Knoten von 2—5 mm Durchmesser und liegen meist dicht unter der Pleura oder doch nur wenige Millimeter unter ihr im Lungengewebe. Gegen das umgebende Lungengewebe sind sie durch eine schmale Bindegewebskapsel gut abgegrenzt, ferner werden sie ganz oder nur teilweise von einigen wenigen Bindegewebszügen durchsetzt, die spärliche Spindelzellen, einzelne Lymphocyten und auch elastische Fasern enthalten. Hier und da führen diese Septen auch schmale Gefäße mit elastischer Wandung, aber ohne Ringmuskulatur, es wird sich also wohl um Venen handeln.

Was nun das Tumorgewebe selbst anlangt, so ist sein Bau auch in ein und demselben Knoten durchaus nicht überall gleichartig. Es ist, als ob sich hier die verschiedenen Formen der Leberknoten wiederholen und bunt durcheinander mischen würden, doch will ich hier schon hervorheben, daß die Ähnlichkeit mit den metastatischen Knoten in der Leber im ganzen vorherrschend ist. Denn auch hier begegnen wir an den meisten Stellen den kleinen locker liegenden Zellen ohne deutliche trabekuläre Anordnung und inmitten dieser Zellen erscheinen in auffallend großer Zahl die drüsenkanalähnlichen Gebilde mit weitem, ovalem, scharf begrenztem Lumen. An anderen Stellen fehlen diese letzteren und man sieht nur ganz unregelmäßige Haufen von ganz kleinen Zellen, die bald sehr dicht, bald wieder in größeren Abständen liegen. Die große Mehrzahl der Kerne ist klein und dunkel, nur wenige sind etwas größer und schön bläschenförmig. Und endlich gibt es Stellen, wo das Tumorgewebe zum deutlich trabekulären Bau zurückgekehrt ist, der allerdings nirgends so regelmäßig wie in den großen Leberknoten ausgeprägt, aber doch sicher erkennbar ist. Die Balken sind 6—8 Zellen breit und die Zellen entsprechen in ihrer Größe denjenigen in den großen Leberknoten. Die Kerne sind hier fast durchweg schön bläschenförmig und annähernd gleich groß, sie haben einen Durchmesser von 5—6 μ. Hier und da sieht man auch an beliebiger Stelle in diesen Balken ein kleines Lumen von der Größe eines Kerns auftreten, das mit einem homogenen glänzenden Kügelchen von bräunlicher oder olivengrüner Farbe ausgefüllt ist. Das Tumorgewebe hat also auch in den Metastasen die Fähigkeit zu sezernieren, beibehalten.

Das Stroma der Knoten besteht, abgesehen von den wenigen bindegewebigen Septen, aus Kapillaren und einreihigen Zügen von Spindelzellen, es stimmt also mit dem Stroma der Leberknoten vollständig überein. F a s e r i g e s Bindegewebe und elastische Fasern finden sich nirgends in diesem Stroma. Da, wo Tumorzellbalken vorkommen, findet sich auch ein deutliches Netz von Kapillaren, deren Lumen allerdings sehr eng ist. In der endothelialen Auskleidung sah ich auch einzelne Zellen, die an

Kupffersche Sternzellen erinnern. In den übrigen Partien dagegen sind Kapillaren mit deutlichem Lumen selten, häufiger sieht man einzelne Spindelzellen oder kurze einreihige Züge von solchen zwischen den Tumorzellen verlaufen. In den größeren Knoten ist es wie in den Leberknoten zu ausgedehnten Hämorrhagien gekommen, so daß auch hier Fibrinbalken und rote Blutkörperchen an Stelle der Tumorzellen liegen. Außerdem haben sich auch hier rundliche, gut abgegrenzte Bluträume gebildet, die rings von Tumorzellen umgeben sind.

Neben diesen rundlichen Knoten finden sich in den Lungen noch kleinere Tumormassen von ganz unregelmäßiger Form, die aber ebenfalls von einer bindegewebigen Hülle umschlossen werden. Sie hängen oft an einer Stelle mit einem größeren rundlichen Knoten zusammen und es ist möglich, daß sie Fortsätze von diesen letzteren darstellen, welche im Lungengewebe weiter wuchern.

Ferner enthalten die Lungenarterien Tumorelemente, aber diese liegen meist einzeln zwischen den roten Blutkörperchen, größere Gruppen von Tumorzellen sind selten. In einer größeren Lungenarterie fand ich einen länglichen Pfropf, der in der Hauptsache aus Fibrin und Leukocyten bestand, aber auch zahlreiche Tumorzellen enthielt.

Endlich entdeckte ich auch typische Tumorzellen in den Lungenkapillaren, wo sie stets ganz deutlich an ihrem runden Kern und hellen Protoplasma zu erkennen sind. Außerdem fallen aber schon bei schwacher Vergrößerung in den Alveolensepten hier und da dunkelblaue Flecke auf, welche sich bei starker Vergrößerung als große Chromatinklumpen erweisen, welche oft ganz unregelmäßig lappige oder verästelte Form haben und von einem Hof von Protoplasma umgeben sind. Manchmal treten auch mehrere ovale oder runde Chromatinklumpen von der Größe eines Kerns in einer solchen Protoplasmamasse auf, und es hat den Anschein, als ob diese Gebilde, welche stets im Innern von Kapillaren liegen, zusammengeballte Tumorzellen darstellen.

d) Milz und Nieren.

Schließlich untersuchte ich noch mikroskopisch die Milz und eine Niere, in beiden fand sich nichts von Tumorknoten. Hingegen sah ich in einer größeren Nierenarterie zwischen den roten Blutkörperchen einige sichere Tumorzellen liegen und einmal bildeten vier Zellen sogar eine zusammenhängende Reihe. Auch in den Milzarterien fanden sich einige verdächtige Zellen. Jedenfalls ist es nach dem Befund in der Nierenarterie sicher, daß die Tumorzellen auch im großen Kreislauf zirkuliert haben, und es stimmt damit überein, daß auch das Blut der Leberarterie Tumorzellen enthielt.

Fassen wir die Resultate der bisherigen Untersuchung zusammen, so handelt es sich um einen Tumor epithelialer Natur, der primär in der Leber entstanden ist und sekundär zu Metastasen in der Leber selbst und in den Lungen geführt hat.

Daß der primäre Sitz der Neubildung in der Leber ist, geht einerseits aus dem Ergebnis der Sektion hervor, bei welcher die Organe, welche gewöhnlich als Ausgangspunkte für sekundäre Lebergeschwülste in Betracht kommen, völlig normal befunden wurden. Andrerseits gibt das histologische Verhalten des Tumors Aufschluß, denn er weist zum größten Teil in seinem Bau eine so deutliche Ähnlichkeit mit dem normalen Lebergewebe auf, daß wohl nur die Leber den Mutterboden für die Geschwulst gebildet haben kann. Ebenso zeigen die Knoten in der Lunge stellenweise dieselbe Ähnlichkeit mit dem Lebergewebe, so daß wohl an ihrer metastatischen Natur nicht zu zweifeln ist.

Was die makroskopische Beschaffenheit der Tumoren anbetrifft, so traten sie in Form von großen und kleinen, meist scharf abgegrenzten Knoten im Lebergewebe auf, wobei aber das untere Drittel des rechten Lappens fast ganz von einer großen Tumormasse eingenommen wurde, welche ihrerseits wieder einen deutlich lappigen Bau zeigte. Die Knoten waren von weicher, zum Teil breiiger Konsistenz, die Farbe war meist hellgelb, in einzelnen Knoten des rechten Lappens jedoch auch dunkelgrün und endlich fanden sich auch ausgedehnte Hämorrhagien, deren eine durch Durchbruch in die Bauchhöhle direkt den Tod des Patienten herbeigeführt hat. Schon makroskopisch waren Geschwulstmassen im Stamm der Vena hepatica und in zahlreichen Pfortaderästen deutlich sichtbar. Das Lebergewebe zeigte außer Anämie und leichtem Ikterus keine Veränderungen. Die Lungenknoten waren sämtlich klein, ihr Durchmesser überstieg nicht 1 cm, die Konsistenz war breiig, die Farbe gelblich.

Im mikroskopischen Bild zeigt das Lebergewebe in einiger Entfernung von den größeren Tumorknoten nur ganz geringfügige Veränderungen, nämlich hier und da eine ganz leichte Verbreiterung der Glissonschen Scheiden und leichte Stauung. Die Tumoren selbst zeigen verschiedenen Bau. Die größeren. durch Bindegewebe abgekapselten Knoten, die wir zwar aus später anzuführenden Gründen nicht sicher als primär betrachten können, die aber jedenfalls als die älteren Standorte des Tumorgewebes gelten können, setzen sich aus stark gewundenen

und vielfach anastomosierenden Zellbalken zusammen, die wohl als den Leberzellbalken analoge Bildungen aufzufassen sind. Der Unterschied besteht wesentlich darin, daß die Zellbalken breiter sind als diejenigen der Leber und daß ihnen die radiäre Anordnung fehlt. Die Knoten sind zwar durch bindegewebige Septen ganz oder teilweise in Läppchen abgeteilt; aber diese sind von so ungleicher Größe und unregelmäßiger Form, daß sie keinen Vergleich mit Leberacini zulassen. Ebenso fehlen den bindegewebigen Septen die Gallengänge, so daß sie nicht Glissonschen Scheiden entsprechen können. Arterien sind in diesen Septen durch ihre Elastica interna leicht zu erkennen. über das Vorkommen von Venen konnte ich mir nicht recht klar werden. Die Tumorzellen sind etwas kleiner als Leberzellen und ihr Protoplasma ist meist weniger dicht granuliert als das der Leberzellen und entbehrt auch die bräunliche Färbung, so daß es etwas heller erscheint. Die Zellbalken sind in der Mehrzahl vollkommen solid, daneben aber kommen ziemlich häufig Gebilde vor, die engen Drüsenkanälen entsprechen, wobei aber die das Lumen umgebenden Zellen infolge ihres ziemlich reichlichen und dunklen Protoplasmas noch eine große Ähnlichkeit mit Leberzellen bewahren. Die im Lumen enthaltene, stark lichtbrechende, braungelbe oder olivengrüne Masse darf wohl als Galle oder wenigstens als Gallenfarbstoff angesprochen werden. Die Tumorzellen haben also die Fähigkeit, zu sezernieren, was übrigens auch aus der stellenweise stark grünen Färbung der Knoten hervorgeht, die wohl kaum allein auf Gallenstauung durch Kompression der großen Gallengänge zurückgeführt werden kann, da das Lebergewebe nur schwach ikterisch erschien. Die engen Kanäle mit stark gewundenem Verlauf und manche Balken mit randständigen Kernen erinnern wohl am meisten an den tubulösen Bau der Leber, wie er bei niederen Wirbeltieren vorkommt. Wichtig für die leberähnliche Struktur der Tumoren ist vor allem auch das Verhalten des Stromas, das nirgends von Bindegewebe. sondern nur von Kapillaren gebildet wird. die als feines Netzwerk sämtliche Tumorzellbalken direkt umspinnen. Dieses Verhalten stimmt also genau mit dem der Leberkapillaren überein und ein weiteres gemeinsames Moment besteht darin, daß auch

in der Wandung der Tumorkapillaren typische Kupffersche Sternzellen auftreten. An vielen Stellen aber werden die Kapillaren so eng, daß das Tumorgewebe unter mangelhafter Blutversorgung leidet, was ausgedehnte Nekrosen zur Folge hat. Ferner kommt es manchmal zu enormen Hämorrhagien, ob durch direkte Arrosion von größeren Gefäßen durch die Neubildung oder durch schlechte Ernährung der Gefäßwandungen, ist nicht sicher zu entscheiden. Endlich findet sich auch ziemlich häufig Verfettung als Degenerationserscheinung der Zellen. An mehreren Stellen zeigen jedoch die großen Knoten nicht mehr den beschriebenen, regelmäßig trabekulären Bau, sondern eine Zusammensetzung aus locker liegenden Haufen von sehr kleinen Zellen, die von spärlichen Kapillaren durchzogen werden. Die Kapillaren sind oft so eng, daß man ihr Lumen kaum mehr erkennt, und manchmal sieht man nur eine Reihe von hintereinander liegenden Spindelzellen als Andeutung von Kapillaren.

Von einer oder von mehreren Stellen ihres ersten Auftretens muß nun die Neubildung in Äste der Pfortader durchgebrochen und im Pfortadersystem weitergewuchert sein, denn wir treffen eine Menge von Pfortaderästen sowohl auf Querschnitten als auf Längsschnitten von Tumormassen völlig ausgefüllt, so daß es sich um ein kontinuierliches Fortwachsen in der Gefäßbahn handeln muß, wobei sogar oft noch das Endothel der Vena erhalten bleibt. Wo der erste Durchbruch stattgefunden hat, konnte ich freilich nicht mehr feststellen. Das in der Vene gelegene Tumorgewebe hat hier und da den trabekulären, viel häufiger aber den kleinzelligen, lockeren Bau.

Die Ausbreitung im Pfortadersystem hat eine Metastasenbildung in der Leber selbst zur Folge, denn in der Nachbarschaft größerer Pfortaderäste treten kleinere und größere Gruppen von Tumorknötchen auf, die durch eine schmale Lücke in der Venenwand mit den intraportalen Tumorthromben meist direkt zusammenhängen. Daß es sich hier nicht um primäre Geschwulstherde handelt, die ihrerseits in die Pfortader eingedrungen sind, geht wohl daraus hervor, daß sie stets um einen Pfortaderast herum gruppiert sind. Außerdem hat sich sowohl der Charakter der Zellen als der Bau der Knoten so sehr vom Lebergewebe entfernt, daß man nicht gut eine Entstehung an Ort

und Stelle annehmen kann. Denn wir treffen hier die kleinzellige, lockere Form des Tumorgewebes, in der die trabekuläre Anordnung nicht mehr deutlich zu erkennen ist. Dagegen kommen in einigen dieser Knötchen Kanäle mit weitem Lumen, umgeben von einer größern Zahl niedrig zylindrischer Zellen vor. Ein bindegewebiges Gerüst, das einen alveolären Typus bedingen würde, fehlt auch in diesen Metastasen, das Stroma besteht nur aus Kapillaren. Endlich spricht auch das Verhalten gegenüber dem umgebenden Lebergewebe für die metastatische Natur dieser Knötchen, denn die Tumorzellen dringen an der Peripherie an mehreren Stellen in die Leberkapillaren ein. Auf diese Weise vergrößern sich die Knötchen, sie bringen das zwischenliegende Lebergewebe zum Schwund, können konfluieren und sich mit einer bindegewebigen Kapsel umgeben.

Abgesehen von dieser Art der Metastasenbildung ist es auch möglich, daß von wandständigen Thromben in größeren Pfortaderästen kleine Stücke losgerissen und mit dem Blutstrom verschleppt werden, bis sie irgendwo stecken bleiben und dort zu neuen Knoten auswachsen. Denn wir treffen in vielen Pfortaderästen und auch in den Leberkapillaren mitten zwischen den roten Blutkörperchen Tumorzellen einzeln und in kleinen Gruppen, welche vielleicht auch zur Entstehung sekundärer Knötchen Anlaß geben können.

Mit dem Einbruch in die Pfortader und der Metastasenbildung in der Leber ist aber die Ausbreitung des Tumors noch nicht beendigt, denn auch die Vena hepatica enthält überall Tumormassen, jedoch nur in Form von wandständigen Thromben, niemals ist das Gefäßlumen vollständig ausgefüllt. Ob diese Tumormassen von der Pfortader aus durch die Kapillaren hierher verschleppt wurden oder ob es zu einem direkten Einbruch in die Lebervenen gekommen ist, ist nicht sicher zu entscheiden. Beides ist möglich, aber jedenfalls der letztere Modus der häufigere, denn während wir in der Pfortader fast nur den kleinen Tumorzellen begegnen, finden wir in den Lebervenen neben letzteren auch ziemlich große, protoplasmareiche Zellen, die hier und da auch in schönen netzförmig verbundenen Balken angeordnet sind, zwischen denen Kapillaren gelegen sind.

Von den Lebervenen aus hat die weitere Verschleppung der Neubildung in die Lungen stattgefunden, wo es zu Metastasenbildung in Form von meist subpleuralen Knötchen gekommen ist. Ihr histologischer Bau entspricht den in der Lebervene enthaltenen Formen des Tumorgewebes und ist daher ziemlich mannigfaltig. In den meisten Knoten wiegt der kleinzellige Bau mit lockerem Gefüge vor, wobei in großer Zahl die Kanäle mit weitem Lumen auftreten. An manchen Stellen aber finden wir den regelmäßig trabekulären Bau mit deutlich ausgeprägtem Kapillarnetz. Dabei ist besonders wichtig. daß in diesen Balken hier und da auch enge Lumina mit bräunlichem oder olivengrünem Inhalt wie in den Leberknoten vorkommen. Es haben also die verschleppten Zellen die Sekretionsfähigkeit beibehalten.

Von den Lungengefäßen aus sind endlich die Tumorzellen auch in den großen Kreislauf eingedrungen, indem sie wohl zum großen Teil die Lungenkapillaren passieren, ohne stecken zu bleiben oder zu Knoten auszuwachsen. So kommt es, daß wir sichere Tumorzellen auch in Ästen der Nieren- und Leberarterie antreffen, aber nur einzeln und in ganz kleinen Gruppen. welche nicht zu einer eigentlichen Metastasenbildung geführt haben, vielleicht deshalb, weil ihr Einbruch in den großen Kreislauf erst in der letzten Zeit vor dem Tode erfolgte.

Bevor wir an die nähere Vergleichung unseres Falles mit ähnlichen, in der Literatur beschriebenen Neubildungen der Leber herantreten, ist es wohl zweckmäßig, sich über die Natur des Tumors klarzuwerden und seine Bezeichnung festzulegen. Fassen wir zunächst den anatomischen Bau der großen, gut abgekapselten Leberknoten ins Auge, so fällt trotz des Fehlens eines acinösen Baus ihre Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe, sowohl was die Art als die Anordnung der Zellen betrifft, sofort auf, und wir wären, falls diese Knoten die einzige Geschwulstform bildeten, berechtigt, für sie den Namen Adenom zu gebrauchen. Nun tritt aber zu diesen regelmäßig trabekulär gebauten Knoten ein Einwuchern in die Gefäße mit Metastasenbildung in der Leber selbst und in beiden Lungen hinzu, so daß der maligne Charakter der Neubildung klar zutage liegt. Zugleich verliert sich zum Teil der schön trabe-

kuläre Bau und an seine Stelle tritt ein lockeres Gefüge von kleinen Zellen. Wir haben also eine Geschwulst vor uns, die sich zum großen Teil in ihrem Bau nur wenig vom Mutterboden entfernt hat und deshalb die Bezeichnung Adenom verdienen würde, wenn sich nicht die Weiterverbreitung durchaus nach Art des Karzinoms gestaltete.

Der Schwierigkeit einer genauen Bezeichnung dieser Lebertumoren begegnen wir auch überall in der Literatur, denn die unserm Tumor ähnlichen Fälle tragen sehr verschiedene Namen. Manche Autoren, z. B. Kelsch und Kiener. Engelhardt, Marckwald, bezeichnen sie einfach als Adenom oder multiples Adenom und betonen dabei freilich den malignen Charakter, indem es bei ihren Fällen zum Durchbruch der Neubildung in die Gefäße gekommen ist. Frohmann dagegen benennt den von ihm beobachteten Tumor multiples malignes Adenom, indem er vom anatomischen Gesichtspunkte aus die Bezeichnung Karzinom ablehnt, obwohl der Tumor sogar zu Lungenmetastasen geführt hat. Auch Ribbert behält in seiner Geschwulstlehre den Namen „malignes Adenom“ bei. Siegenbeek van Heukelom wählt für seine drei Fälle die Bezeichnung Adenokarzinom, weil die erste Entwicklung der Geschwulst atypisch, nach Art des Karzinoms sei. Bei den Franzosen endlich ist seit Hanot und Gilbert ziemlich allgemein der Titel „Cancer“ für diese Tumoren üblich, sie werden einfach dem primären Leberkrebs zugerechnet. Auch Kaufmann will diese Tumoren als gewöhnliche Karzinome aufgefaßt wissen, sobald sich ihre Zellen vom Typus der Leberzellen entfernen. indem sie größer oder kleiner werden oder eine andere Gestalt annehmen. Ein Einwuchern in die Gefäße ist nach ihm gar nicht nötig für die karzinomatöse Natur des Tumors. Wollte man streng nach diesem Prinzip verfahren, so müßte man allerdings den größten Teil der bisher als Adenome beschriebenen Fälle unter die Karzinome einreihen. Für meinen Fall dürfte wohl am besten die Bezeichnung Adenokarzinom passen, welche sowohl auf die Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit dem Lebergewebe, als auf den malignen Charakter mit Wachstum in den Gefäßen und Metastasenbildung hinweist.

Die Abgrenzung des Adenokarzinoms der Leber ist jedoch sowohl nach der Richtung des gutartigen Adenoms als nach

der Richtung des gewöhnlichen primären Leberkrebses sehr schwierig. Denn einerseits gibt es Tumoren, die ebenfalls in Form von zahlreichen Knoten in der Leber auftreten und ganz dieselbe Zusammensetzung aus gewundenen Zellbalken und Schläuchen besitzen, wie sie beim Adenokarzinom vorkommt, nur fehlt der Einbruch in die Gefäße und die Metastasenbildung in anderen Organen. Solcher Art sind die Fälle von Griesinger und Rindfleisch und von Fraser. Schmieden erwähnt, daß er in seinem Tumor nur an einer einzigen Stelle Tumorzellen in einem Gefäß beobachten konnte. Ob es sich in diesen Fällen bei vielen Knoten nicht um Gefäßdurchschnitte handelt, welche mit Tumorgewebe ausgefüllt sind? Jedenfalls erweckt der von Rindfleisch erhobene Befund eines „serösen Epithels“ auf der Innenfläche der Tumorkapseln diesen Verdacht. Eberth konnte freilich bei nochmaliger Untersuchung desselben Falles dieses seröse Epithel nicht mehr finden.

Andrerseits ist das Adenokarzinom auch vom gewöhnlichen primären Leberkrebs nicht ganz scharf zu trennen. Im allgemeinen haben wir freilich ein gutes Unterscheidungsmerkmal im Verhalten des Stromas, indem dieses beim primären Leberkarzinom aus einem alveolär gebauten Bindegewebe, beim Adenokarzinom dagegen stets nur von Kapillaren gebildet wird. Doch gibt es auch hier Übergänge zwischen beiden Formen, wie z. B. die Fälle von Jungmann und M. B. Schmidt beweisen, bei denen sich sowohl nur mit Kapillarendothel bekleidete Zellbalken als typisch alveolär gebautes Krebsgewebe vorfanden. Bei meinem Fall ist allerdings nirgends eine Andeutung von alveolärem Bau vorhanden, so daß er in dieser Hinsicht scharf genug charakterisiert ist.

Eine Vergleichung der bis jetzt publizierten Fälle von Adenom und Adenokarzinom der Leber ergibt, daß sie eine außerordentliche Mannigfaltigkeit aufweisen, so daß nur selten ein Fall einem andern völlig entspricht, auch wenn wir das solitäre gutartige Adenom ganz aus dem Spiele lassen. Diese Verschiedenartigkeit der Tumoren geht sowohl aus der Literaturübersicht von Frohmann (1894) als aus der Tabelle von Eggel (1901) hervor, in welcher er die primären Leberkrebse mit Einschluß der Adenokarzinome zusammengestellt hat.

Konstant ist eigentlich nur die mehr oder weniger ausgesprochene Ähnlichkeit des primären Tumors mit dem Lebergewebe, wobei namentlich auf das von Kapillaren gebildete Stroma Wert zu legen ist. Alles übrige, nämlich die Art der Tumorzellen, die Größe und Verteilung der Knoten. ihre Beziehungen zu den Gefäßen, die Metastasenbildung und die Beschaffenheit des Lebergewebes, wechselt ungemein.

Es ist daher schon mehrfach versucht worden, eine Einteilung dieser Tumoren vorzunehmen. Die bekannteste stammt von Hanot und Gilbert (1888), welche nach dem makroskopischen Aussehen der erkrankten Leber die Unterscheidung folgender drei Formen vorgeschlagen haben:

1. Cancer nodulaire (zahlreiche Knoten von verschiedener Größe).
2. Cancer massif (eine einzige große Tumormasse).
3. Cancer avec cirrhose.

Aber Eggel hat schon darauf hingewiesen, daß Hanot und Gilbert selbst bei ihren Fällen diese Einteilung nicht streng durchführten, sondern je einen mit Cirrhose kombinierten Krebs beim Cancer nodulaire und Cancer massif unterbrachten. Ferner bieten die Cancers avec cirrhose in bezug auf Zahl und Größe der Tumoren das Bild des Cancer nodulaire oder massif dar. Histologisch entsprechen Hanot und Gilberts Fälle von Cancer avec cirrhose hauptsächlich unserm Adenokarzinom, das von ihnen als Epithéliome trabéculaire bezeichnet wird, während die beiden anderen Formen meist alveoläre Karzinome darstellen.

In neuerer Zeit hat Eggel wieder eine Einteilung der primären Leberkrebse versucht mit Einschluß sämtlicher auch als Adenom bezeichneten Fälle, soweit sie nur irgendwelche Zeichen von Malignität bieten. Er unterscheidet vor allem zwischen Karzinom der Leberzellen und Karzinom der Gallengänge und teilt dann beide Gruppen nach dem histologischen Verhalten in Carcinoma solidum und Carcinoma adenomatosum ein, wobei er unter letzterem alle diejenigen Formen zusammenfaßt, die „entweder überwiegend oder vollständig adenomatösen Bau aufweisen". Dieser adenomatöse Bau soll im Auftreten von Knäueln bestehen, die aus vielfach gewundenen Zell-

schläuchen und Zellzylindern von ähnlicher, nur plan- und regelloserer Anordnung wie das Lebergewebe zusammengesetzt sind. Aber auch diese Einteilung befriedigt nicht ganz, denn es gibt Fälle von Carcinoma adenomatosum der Leberzellen, welche vorwiegend oder ausschließlich aus soliden Zellbalken aufgebaut sind, während die Schlauchformen in den Hintergrund treten oder fehlen. So waren z. B. in dem Fall von Frohmann, der von Eggel selbst zum Carcinoma adenomatosum gezählt wird, nur solide Zellbalken vorhanden und auch in meinem Fall stehen in den großen Tumorknoten die kleinen Kanäle gegenüber den soliden Balken an Zahl bedeutend zurück. Es ist daher nach meiner Meinung die Bezeichnung Carcinoma solidum gegenüber dem Adenokarzinom nicht gut gewählt.

Vielmehr sollte das Hauptgewicht bei der Unterscheidung von Adenokarzinom und gewöhnlichem primären Leberkrebs auf das Verhalten des Stromas gelegt werden. Das Adenokarzinom der Leberzellen ist gekennzeichnet durch ein Stroma, das analog demjenigen des Lebergewebes nur aus Kapillaren besteht. Der gewöhnliche primäre Leberkrebs dagegen besitzt ein Stroma aus faserigem Bindegewebe und erhält dadurch einen alveolären Bau, wie er für das ausgebildete Karzinom als typisch gilt. Man sollte daher nach meiner Ansicht eher zwischen Carcinoma alveolare und Carcinoma adenomatosum unterscheiden.

Die beiden Hauptformen des Carcinoma solidum und adenomatosum teilt Eggel nach dem makroskopischen Verhalten in drei Gruppen ein, nämlich

1. die knotige Form (zahlreichere größere und kleinere Knoten, meist gut abgegrenzt),

2. die massive Form (eine große, oft fast einen Lappen einnehmende Tumormasse und daneben oft noch metastatische kleine Knoten),

3. die diffuse Form (zahllose, ganz kleine, die ganze Leber durchsetzende Knötchen, so daß das Bild einer hypertrophischen Cirrhose entspricht). Ich gestehe, daß mir die Definition der dritten Gruppe nicht ganz klar ist, denn dabei sollte eigentlich das cirrhotische Gewebe durch Geschwulstknoten vorgetäuscht

sein. Nun aber stellt Eggel in seiner Tabelle den ersten Fall von Siegenbeek van Heukelom hierher, bei welchem eine selbständige Cirrhose des Zellengewebes bestand und ausführlich beschrieben wird. Danach scheint mir diese Gruppe identisch zu sein mit dem, was man als kleinknotiges multiples Adenom kombiniert mit Cirrhose bezeichnen kann.

Unser Fall wäre nach dieser Einleitung bei der knotigen Form des Carcinoma adenomatosum einzureihen, da sich eine große Zahl von größeren und kleineren, allerdings zum Teil metastatischer Knoten in der Leber verteilt finden.

Da Frohmann 1894 eine vollständige Literaturübersicht über die Leberadenome gegeben und Eggel 1901 sämtliche Adenokarzinome in einer Tabelle zusammengestellt hat, so kann ich wohl auf eine nochmalige Besprechung der Fälle der Literatur verzichten und will mich darauf beschränken. die seit 1901 beschriebenen Fälle von Adenokarzinom zu erwähnen. 1902 hat Herxheimer einen Fall von Adenokarzinom veröffentlicht, der makroskopisch vollständig das Bild einer hypertrophischen Cirrhose darbot, mikroskopisch dagegen fanden sich Tumorknötchen, bestehend aus gallengangähnlichen Schläuchen und soliden runden Zellhaufen. Diese waren zum Teil von Endothel, zum Teil auch direkt von Bindegewebe begrenzt. Es liegt also ein Übergang zum alveolären Bau vor. Durchbruch in Venen und Metastasen fehlen. Einen zweiten Fall von „Adenoma hepatis“ hat Hoppeler 1903 beschrieben. Dabei war die Leber vergrößert und überall mit haselnuß- bis hühnereigroßen, grauroten Knoten durchsetzt. Mikroskopisch bestanden die Tumoren aus Zellbalken und Zellkomplexen, die durch schmale Bindegewebslamellen getrennt waren. Im übrigen waren die Knoten von einem cirrhotischen Bindegewebe mit zahlreichen neugebildeten Gallengängen abgegrenzt; normales Lebergewebe fand sich nirgends mehr vor. Angaben über das Verhalten der Gefäße fehlen. Metastasen waren nicht vorhanden.

Vergleiche ich nun den von mir mitgeteilten Fall mit den bisher veröffentlichten, so ist seine erste Eigentümlichkeit wohl das Auftreten der Neubildung bei einem 5½jährigen Kinde. Das Adenokarzinom der Leber ist eine Krankheit, die fast

nur das höhere Alter betrifft. Das Maximum der Erkrankungen fällt nach Eggel zwischen das 50. und 60. Jahr, dann folgen mit annähernd gleichen Zahlen das 5. und 7. Jahrzehnt. Sehr selten dagegen kommt das Adenokarzinom der Leber im Kindesalter vor. Birch-Hirschfeld beschreibt einen Fall von Adenom mit Übergang in Karzinom bei einem zwölfjährigen Kinde. wobei er anführt, daß der Bau der großen Tumorknoten typisch alveolär war. Ferner betreffen fünf Fälle von Marckwald Kinder im Alter von 9—15 Jahren. Die Fälle sind jedoch in ihrem mikroskopischen Aussehen nur kurz beschrieben, indem auf ihre Übereinstimmung mit einem anfangs beschriebenen Fall bei einem 66 jährigen Manne hingewiesen wird. Bei diesem letzteren wurden die Tumorknoten von stark gewundenen Drüsenschläuchen gebildet. Zwischen den Knoten fand sich Bindegewebe mit Gallengängen. Bei vier Fällen war keine Lebersubstanz mehr vorhanden, nur bei einem elfjährigen Mädchen wurden noch Reste von Lebergewebe gefunden. Das Verhältnis der Tumoren zu den Gefäßen wird nicht speziell erwähnt. Ein weiteren Fall von primärem Leberkrebs mit alveolärem Bau wird von Pepper bei einem zwei Monate alten Kinde beschrieben und endlich stammt noch der Fall von Koltmann von einem neunjährigen Kinde, wobei sich in einem alveolär gebauten Bindegewebe epithelartige Zellen vorfanden, doch wurde keine genauere mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Es sind also bis jetzt nur acht Fälle von primärem Karzinom oder sog. multiplem Adenom (Marckwald) der Leber im Kindesalter beobachtet. Von diesen betrafen drei alveoläre Karzinome, während ich es bei den fünf Fällen von Marckwald unentschieden lassen muß, ob sie dem gutartigen Adenom oder dem Adenokarzinom angehören. Jedenfalls ist das Adenokarzinom der Leber noch nie in einem so frühen Lebensalter beobachtet worden, wie in dem von mir beschriebenen Fall.

Merkwürdig ist ferner bei unserm Fall das Fehlen der Cirrhose im Lebergewebe, welche sonst sozusagen konstant zusammen mit dem Adenokarzinom auftritt. Denn in sämtlichen Fällen der Literatur fand ich Cirrhose erwähnt, nur Marckwalds erster Fall macht eine Ausnahme. Denn hier

wies das Lebergewebe außer brauner Atrophie keine Veränderungen, jedenfalls nicht eine Spur von Cirrhose auf. Auch in meinem Fall ist eine Cirrhose ausgeschlossen, denn wenn auch hier und da die Glissonschen Scheiden leicht verbreitert sind, so tritt diese Verbreiterung doch lange nicht überall auf und ist so geringen Grades, daß sie erst bei genauer Vergleichung mit normaler Leber zu konstatieren ist. Ebenso ist die Vermehrung der Gallengänge, welche Hand in Hand mit der Verbreiterung der Glissonschen Scheiden geht, eine minimale zu nennen. In einiger Entfernung von den großen Tumorknoten ist nirgends ein Acinus oder ein Teil eines solchen von Bindegewebe umschnürt und ebensowenig ist eine intraacinöse Bindegewebswucherung vorhanden. Eine Zunahme des Bindegewebes in Form einer intra- und periacinösen Wucherung treffen wir nur in der nächsten Nähe der großen Tumorknoten, die eine mehr oder weniger dicke Kapsel um sich gebildet haben. Mit der periacinösen Wucherung ist auch ein Auftreten von zahlreichen neugebildeten Gallengängen verknüpft. Diese Bindegewebszunahme in der Nähe der größeren Knoten wird durch den Druck der wachsenden Tumoren genügend erklärt.

Der begleitenden Cirrhose wird von vielen Autoren eine bedeutende Rolle in der Ätiologie des Adenokarzinoms zugeschrieben, indem der Reiz des wuchernden Bindegewebes die Leberzellen zur Umwandlung in Tumorzellen veranlassen soll. Sabourin und Brissaud betrachten sie als die direkte Ursache der Tumorbildung, und Schmieden sieht in den hypertrophischen Leberzellinseln, welche bei Cirrhose vorkommen, die Vorstufen der Tumoren. Kelsch und Kiener und Frohmann dagegen halten beide Prozesse für unabhängig voneinander, Frohmann deshalb, weil in seinem Fall gerade die am stärksten hypertrophischen Partien im cirrhotischen Gewebe von Geschwulstbildung frei blieben. Hanot und Gilbert und Engelhardt sehen Cirrhose und Geschwulstbildung als Folgen derselben Schädlichkeit an. Siegenbeek van Heukelom glaubt, daß, „wenn das zu karzinomatöser Entartung führende ätiologische Moment in Wirksamkeit tritt, der Form der Neubildung durch die vorhandene Cirrhose eine bestimmte Richtung gegeben wird“. Endlich ist Marckwald der Ansicht,

daß die Cirrhose sekundär durch die Tumorbildung verursacht werde. Er nimmt dabei an, daß der Reiz der Tumorentwicklung auch in dem entfernteren tumorfreien Partien der Leber zu allgemeiner Cirrhose führen könne. Der von mir mitgeteilte Fall lehrt nun, daß die Entstehung des Adenokarzinoms durchaus nicht immer an das Vorhandensein einer Cirrhose gebunden ist. Doch muß man bei ihrem fast konstanten Vorkommen immerhin annehmen, daß die cirrhotische Leber einen günstigen Boden für die Entwicklung des Karzinoms bildet. wenn einmal seine uns unbekannte Ursache auf das Lebergewebe einwirkt. Dies geht auch daraus hervor, daß das Adenokarzinom im selben Lebensalter am häufigsten auftritt wie die Cirrhose und daß das männliche Geschlecht weit eher befallen wird als das weibliche. Auf der andern Seite spricht mein Fall gegen Marckwalds Ansicht, daß die Cirrhose sekundär sei, denn trotz reichlicher Tumorentwicklung ist keine allgemeine Cirrhose zustande gekommen. Doch pflichte ich Marckwald darin bei, daß die Tumoren imstande sind, in ihrer Umgebung eine lokale Bindegewebswucherung hervorzurufen.

Nur selten ist beim Adenokarzinom der Leber Metastasenbildung in anderen Organen beobachtet worden, trotz des häufig erwähnten Vorkommens von Tumorgewebe in den Lebervenen. Es ist sehr wohl möglich, daß auch in den Fällen ohne makroskopische Metastasenbildung Tumorzellen in die Lungen gelangten, daß sie aber dort in den kleinen Arterien durch Organisation ihrer thrombotischen Hülle vernichtet oder abgekapselt und dadurch unschädlich gemacht wurden, wie es M. B. Schmidt für die verschleppten Krebszellen bei Karzinomen der Bauchorgane nachgewiesen hat. Den einzigen sicheren Fall von Metastasenbildung außerhalb der Leber bei einem reinen Adenokarzinom fand ich bei Frohmann, vielleicht gehört auch der Fall von Pye Smith hieher. Bei beiden wurden Lungenknoten gefunden. Häufiger führen zum Teil oder vollständig alveolär gebaute Leberkrebse zu Metastasen, besonders bekannt ist unter diesen der Fall von M. B. Schmidt, bei dem außer mehreren in Knoten und Lungen befindlichen Knoten von alveolärem Bau ein Knoten im Sternum gefunden wurde, der

aus Galle sezernierenden leberzellähnlichen Zellen bestand. Schmidt stellt diesen Befund in Parallele zu den Colloid sezernierenden Metastasen des Schilddrüsenkarzinoms. Ebenso beschreibt Heller in den Lungenmetastasen eines primären Leberkarzinoms typische Gallensekretion wie im primären Tumor, wobei die Galle in schlauchförmigen Gebilden lag. Auch mein Fall ist ein weiterer Beleg für die Sekretionsfähigkeit von Metastasen, denn in einigen Lungenknoten fanden sich in den engen Lumina, die hier und da in den Zellbalken auftreten, die gleiche olivengrüne oder braungelbe, homogene Masse wie in den Tumorknoten der Leber. Schmidt konstatierte für seinen Fall eine gewisse Abhängigkeit der Sekretionsfähigkeit von der Blutversorgung, indem nur diejenigen Tumorzellen Galle zu produzieren vermochten, welche direkt von Kapillaren umgeben waren, während überall da, wo alveolärer Bau des Karzinoms auftrat, auch die Gallensekretion fehlte. Dieses Verhalten wird auch durch meinen Fall bestätigt, denn nur da, wo ein gut ausgebildetes Kapillarnetz die Spalten und Lücken zwischen den Zellbalken einnimmt, begegnen wir sowohl in den Leber- wie in den Lungenknoten den olivengrünen Klümpchen in den kleinen Lumina. In den kleinzelligen Partien dagegen, wo die Kapillaren spärlich und sehr eng sind, finden wir sie nirgends und somit auch nirgends in den weiten Kanälen, die zwischen den kleinen Zellen zertreut liegen. Daß die Lungenknoten makroskopisch nicht eine stark grüne, sondern nur gelbliche Farbe hatten, ist bei dem relativ seltenen Vorkommen der Gallenklümpchen begreiflich.

Anschließend an die Gallensekretion in den Metastasen möchte ich noch einige Bemerkungen über die Herkunft des Stromas in den Metastasen beifügen. Denn es ist auffällig, daß in den Tumorknoten der Lunge keine elastischen Fasern außer in den Wandungen größerer Gefäße und in einigen wenigen bindegewebigen Zügen vorkommen. Das ganze übrige Stroma besteht nur aus Kapillaren und stimmt also genau mit dem Stroma in den Leberknoten überein. Das Vorkommen Kupfferscher Sternzellen konnte ich nicht mit absoluter Sicherheit feststellen, doch fanden sich immerhin einige Zellen scheinbar in den Kapillaren, die an Sternzellen erinnerten. Nach

ganz allgemeiner Ansicht dringen nun bei der Metastasenbildung der Karzinome nur die Krebszellen ohne jede Elemente des Stromas des primären Tumors in die Lymph- und Blutgefäße ein, siedeln sich in Lymphdrüsen, Lungen und anderen Organen an und hier bildet sich infolgedessen ein Stroma, ähnlich dem des primären Tumors, das auf die bindegewebigen Elemente des sekundär befallenen Organs zurückgeführt werden muß. Eine gleiche Neubildung des Stromas müssen wir auch für unsere Lungenmetastasen annehmen, denn von dem normalen Stroma, den Septen der Alveolen und deren elastischen Fasern ist nichts mehr nachzuweisen. Das Stroma besteht nur aus Kapillaren ohne fibröse Adventitia, die zwischen die Zellbalken oder Zellhaufen eingelagert sind, ganz wie in den Leberknoten. Mir scheint daraus hervorzugehen, daß das Stroma in diesen Metastasen neugebildet ist und zwar ganz nach dem Typus der normalen Leberkapillaren. Wir können also den Tumorzellen die Fähigkeit zuschreiben, das Endothel des Gefäßes, in dem sie stecken bleiben, zur Bildung von Kapillaren anzuregen. Noch prägnanter könnte man dies ausdrücken, wenn man den Prozeß der Neubildung des Stromas infolge der Einwanderung der Geschwulstzellen in die Lungen den Vorgängen an die Seite stellt, wie sie sich bei der Genese der Leber beim Embryo vollziehen. Wie mir Herr Prof. Langhans mitteilte, finden sich ganz dieselben Verhältnisse bei der malignen epithelialen Struma. Allerdings ist auch die Möglichkeit zuzugeben, daß das Stroma von der Leber her mit den Tumorzellen zusammen verschleppt wird, was natürlich nur bei Losreißung größerer Partikel möglich ist. Jedenfalls ist die Gelegenheit zur Verschleppung des Stromas reichlich geboten, da die Tumorthromben der Lebervene zum Teil ein sehr schön ausgebildetes Stroma von Kapillaren aufweisen.

In der Frage nach dem Ausgangspunkt des Adenokarzinoms bin ich geneigt, in meinem Fall eine Entstehung aus den Leberzellen anzunehmen. Dafür spricht erstens der Umstand, daß in den Tumoren verhältnismäßig zahlreiche Zellen vorkommen, die sich in nichts Wesentlichem von Leberzellen unterscheiden, zweitens scheint mir die Fähigkeit der Zellen, Galle zu produzieren, sehr wichtig, und drittens sehe ich eine vollkommene

Übereinstimmung des Tumorgewebes mit dem Lebergewebe in dem Verhalten der Kapillaren, welche ohne ein bindegewebiges Gerüst alle Lücken und Spalten zwischen den Zellbalken einnehmen. Das Auftreten von Kanälen und Schlauchformen läßt sich auch mit der Annahme, daß der Tumor aus Leberzellen entsteht, vereinbaren, wenigstens werden ja von vielen Autoren die neugebildeten Gallengänge bei der Lebercirrhose als umgewandelte Leberzellen angesehen. Aus dem Vorkommen von Schlauchformen ohne weiteres auf die Abstammung der Neubildung von den Gallengängen zu schließen, scheint mir jedenfalls nicht gerechtfertigt. Auch mag darauf hingewiesen werden, daß bei meinem Fall viele Kanäle in den großen Knoten wegen des Protoplasmareichtums der umgebenden Zellen keine große Ähnlichkeit mit Gallengängen hatten; Kanäle nach Art von Gallengängen fanden sich häufiger erst in den Metastasen der Leber und der Lungen.

Bis vor kurzer Zeit nahmen fast alle Autoren für die meisten Fälle von Adenokarzinom ebenfalls eine Entstehung aus den Leberzellen an, nur in wenigen Fällen wurde die Neubildung von den Gallengängen abgeleitet, so je ein Fall von Rovighi und Bonome, welche direkten Übergang von Gallengängen in Tumorgewebe fanden, während kein Zusammenhang der Neubildung mit den Leberzellen bestand. In neuerer Zeit wird von Herxheimer wieder ein Fall auf die Gallengänge bezogen, wobei er die Ansicht ausspricht, daß wohl bei manchen anderen Fällen fälschlicherweise Abstammung von den Leberzellen angenommen wurde. In seinem eigenen Fall fand Herxheimer vorwiegend Schlauchformen mit hohem Zylinderepithel, die bei Anwendung der Weigertschen Neurogliafärbung vollkommen mit Gallengängen übereinstimmten, indem sie den Cuticularsaum und die strichartigen Fortsätze zwischen den Zellen, wie dies bei Gallengängen der Fall ist, aufweisen. Einen Übergang von Leberzellen in Zylinderepithel hält er nicht für wahrscheinlich, die Gallengänge könnten viel eher Zellen hervorbringen, die den Leberzellen gleichen.

1903 sucht dann B. Fischer in einer Arbeit über Gallengangskarzinome darzutun, daß die meisten Adenokarzinome der Leber von den Gallengängen ausgehen. Er behauptet, wie

übrigens auch Herxheimer, daß die direkte Verbindung von Leber- und Tumorzellbalken, auf die wir weiter unten zu sprechen kommen, nichts für die Entstehung aus Leberzellen beweist, da sie auch bei sekundären Leberkrebsen vorkommen sollen. Ferner stützt er sich auf die Tatsachen, das erstens fast alle Autoren gleichzeitig mit der Tumorbildung Gallengangswucherung gesehen haben und daß zweitens der Rest der Beobachter in den Geschwülsten Schlauchbildungen beschreibt. Er wendet sich nun vor allem gegen Siegenbeek van Heukelom, der die Tumoren von Leberzellen herleitet und die Schauchbildung als „atypische Nachahmungen von Gallengängen" beschreibt. Fischer sucht ihn durch folgende Punkte zu widerlegen:

1. Die Schlauchformen finden sich in van Heukeloms Fällen gerade in den großen Geschwulstknoten, also da, wo die Geschwulst zuerst entstanden ist.

2. Die Schlauchformen lagen dabei hauptsächlich im Zentrum der Knoten, wo ebenfalls das älteste Gewebe sitzt.

3. Das Karzinom zeigt eine fortschreitende Entdifferenzierung, deshalb können sich nicht aus einfachen Zellbalken die viel komplizierteren Drüsenschläuche gebildet haben.

4. Falls wirklich eine Rückkehr der Leberzellen zur Gallengangsbildung stattfände, so müßten doch in den Metastasen die Schlauchformen vorwiegend vorkommen. Fischer findet aber in seinem dritten Fall in den Lymphdrüsenmetastasen nur alveolär gebauten Krebs mit soliden Strängen und Nestern.

5. Auf Entstehung aus Gallengängen weist auch der Umstand hin, daß Rindfleisch die Geschwulstknoten von großen Gallengängen aus injizieren konnte.

In seinen Schlußfolgerungen geht Fischer so weit, daß er sämtliche Adenome und Adenokarzinome, welche Schlauchformen enthalten, von Gallengängen ableitet.

Mein Fall bietet nun Gelegenheit dazu, die allgemeine Gültigkeit dieser Behauptung entschieden zurückzuweisen. Denn einmal fehlt in meinem Fall eine irgendwie ausgesprochene Gallengangswucherung. Nur in der Nähe der großen Tumorknoten finden wir Neubildung von Gallengängen, die sich aber aus der Bindegewebswucherung der Tumorkapsel einfach er-

klären läßt. Ferner treffen die Einwände, die Fischer gegen Siegenbeek van Heukeloms Auffassung erhebt, für meinen Fall nicht zu, trotzdem letzterer mit van Heukeloms Fällen in der Hauptsache große Ähnlichkeit zeigt. Ich will dabei ebenfalls Punkt für Punkt erörtern.

1. Die großen Knoten sind in meinem Fall vorwiegend aus soliden Zellbalken aufgebaut. Enge Kanäle, die aber wegen des Protoplasmareichtums der Zellen noch keine große Ähnlichkeit mit Gallengängen haben, kommen allerdings daneben vor, sird aber bedeutend in der Minderzahl.

2. Diese Kanäle finden sich in Zentrum und Peripheric der Knoten ungefähr gleichmäßig verteilt.

3. Die Entdifferenzierung, die Fischer für das Karzinom als typisch ansieht, trifft gerade für den Fall zu, daß die aus Leberzellen entstandene Neubildung gallengangähnliche Schläuche hervorbringt. Denn es ist doch nicht daran zu zweifeln und geht auch aus der Entwicklungsgeschichte hervor, daß die sezernierende Leberzelle das höher differenzierte Gebilde ist, als die Gallengangsepithelzelle.

4. In meinem Fall ist es geradezu typisch, daß diejenigen Schlauchformen, die durch die zylindrische Form der Zellen größere Ähnlichkeit mit Gallengängen aufweisen, in größerer Zahl erst in den Metastasen, sowohl denen der Leber wie denen der Lungen, auftreten. Daß Fischer in seinem dritten Fall in den portalen Lymphdrüsen nur solide Zapfen und Nester fand, ist erklärlich, da es sich dabei um einen alveolären Krebs der Gallengänge handelte, der mit dem Adenokarzinom der Leber gar keine Ähnlichkeit zeigt.

5. Die Möglichkeit, die Kanäle in den Tumoren von den großen Gallengängen aus zu injizieren, ist an und für sich kein Grund gegen die Entstehung der Leberzellen, sondern beweist nur, daß die Tumoren mit den Gallengängen irgendwie im Zusammenhang stehen. Denn es ist a priori wohl möglich, daß die aus Leberzellen entstandenen sezernierenden Tumorzellen einen Zusammenhang mit Gallengängen beibehalten, worauf auch M. B. Schmidt hinweist. Ich konnte allerdings nirgends mit Sicherheit einen Zusammenhang zwischen Tumorgewebe und Gallengängen sehen, und die Gallenabfuhr war

jedenfalls zum Teil ungenügend, sonst wären nicht einige Knoten stark ikterisch erschienen.

Aus den angeführten Gründen geht hervor, daß wir keineswegs, wie Fischer es will, sämtliche Adenome und Adenokarzinome mit Schlauchformen von Gallengängen ableiten müssen. Auch glaube ich, daß die Fischerschen Gründe nicht zwingend sind, um für die Fälle von Siegenbeek van Heukelom eine Entstehung aus Gallengängen annehmen zu müssen.

Zum Schluß komme ich noch auf die Frage des Wachstums beim Adenokarzinom der Leber zu sprechen. Früher wurde fast allgemein angenommen, daß die zahlreichen Tumorknoten an Ort und Stelle aus den Leberzellen hervorgehen und teils durch Teilung der Tumorzellen selbst, teils aber auch durch fortwährende Umwandlung der angrenzenden Leberzellen in Tumorzellen sich vergrößern. Dabei stützten sich die meisten Autoren auf die Übergangsbilder zwischen Leber- und Tumorzellen, welche am Rand der kleinsten Knötchen auftreten sollen. Diese Übergangsbilder sind am ausführlichsten von Siegenbeek van Heukelom beschrieben worden, der zeigen konnte, daß sich Leberzellbalken direkt in Tumorzellbalken fortsetzen und daß auch die Leberkapillaren direkt in Tumorkapillaren übergehen. Als charakteristische Merkmale der Tumorzellen gegenüber den Leberzellen sah er beim Protoplasma das Fehlen der bräunlichen Färbung und die gröbere Granulierung an. und bei den Kernen die bedeutendere Größe, den stärkeren Gehalt an Chromatin und die polymorphe Gestalt. Er macht nun darauf aufmerksam, daß bei der Umwandlung der Leberzellen in Tumorzellen stets die Veränderung des Kerns der Veränderung des Protoplasmas vorangehe, indem sich in der Umgebung der kleinen Tumoren Zellen finden, welche noch das Protoplasma einer Leberzelle, aber schon einen veränderten Kern besitzen, während das umgekehrte Verhältnis nicht vorkommt. Gestützt auf diese Befunde nimmt also Siegenbeek van Heukelom eine fortschreitende Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen an. Denn außer einer zentralen Vergrößerung der Neubildung an der ersten Stelle ihres Auftretens „hat sich die Entwicklung auch noch so vollzogen, daß, ebenso wie beim

Hautkrebs und beim Magenkarzinom, die Entartung weiter um sich gegriffen und mehr und mehr normale Leberzellen in Mitleidenschaft gezogen hat, zuweilen mit Überspringen von zwischenliegenden Partien."

Diese Auffassung wird nun namentlich von Ribbert angefochten. Schon 1898 hat Ribberts Schüler Heussi einen Fall veröffentlicht, bei dem dieselben Bilder wie bei Siegenbeek van Heukelom gefunden wurden, indem sie auch hier Tumor- und Leberzellbalken direkt vereinigten. Doch ließ sich durch geeignete Färbung mit Orange G überall eine scharfe Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen feststellen. Heussi faßt daher den direkten Zusammenhang von Tumor- und Leberzellbalken als sekundär auf und erklärt ihn dadurch, daß die Tumorzellen zwischen den Kapillaren wachsen, indem sie die Leberzellen zerstören. Auch Herxheimer und Fischer schließen sich dieser Ansicht an.

In seiner Geschwulstlehre geht Ribbert selbst eingehend auf das Wachstum des „malignen Leberadenoms" ein. Auf Grund der von ihm beobachteten Fälle betont er erstens einmal, daß die Multiplizität der Tumorknoten nur eine scheinbare sei, indem sie nicht voneinander unabhängig liegen, sondern nur in Gefäßen liegende Tumormassen darstellen, die mit selbständigen Knoten verwechselt werden können, da die Gefäßlumina durch die Neubildung nicht gleichmäßig zylindrisch, sondern streckenweise knotig aufgetrieben werden. Die Neubildung wachse also an ihrem ersten Entstehungsort in die Gefäße, besonders in die Pfortader ein und breite sich dann auf diesem Wege in der Leber aus. Ribbert gibt freilich die Möglichkeit einer Entstehung an mehreren Stellen des Lebergewebes zu, glaubt aber, „daß wohl häufiger ein Knoten der primäre sein wird, und „wenn er einmal im vollen Fortschreiten begriffen ist, den anderen so weit vorauseilt, daß sie neben ihm nicht mehr zur Geltung kommen".

Zweitens erklärt Ribbert die von Siegenbeek van Heukelom beschriebene Verbindung zwischen Leber- und Tumorzellbalken als sekundärer Natur und bezeichnet das Wachstum zwischen den Kapillaren in der Richtung der Leberzellbalken geradezu als charakteristisch für das maligne „Leberadenom".

Versuchen wir nun, uns eine Vorstellung von dem Wachstum der Neubildung in unserm Fall zu machen, so wäre es vor allem nötig, den primären Sitz der Neubildung festzustellen. Dabei sind die Möglichkeiten gegeben, daß der Tumor entweder an einer Stelle zuerst auftrat und alle anderen Knoten metastatischer Natur sind, oder daß unabhängig von dem zuerst entstandenen Knoten andere Knoten im Lebergewebe entstanden. oder endlich, daß an mehren Stellen gleichzeitig die Entartung eintrat. Ich glaube mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen zu dürfen, daß das untere Drittel des rechten Lappens, das fast ganz von einer großen Tumormasse eingenommen wurde, den ältesten Sitz des Tumorgewebes darstellt. Sämtliche übrige Knoten erreichten lange nicht diese Ausdehnung. Die weitere Ausbreitung der Neubildung in der Leber hat sich jedenfalls zum größten Teil auf dem Wege der Pfortader vollzogen und die große Mehrzahl der kleineren Knoten ist sicher metastatischer Natur. Die Tumormassen sind offenbar von der ersten Einbruchstelle zunächst in die großen Äste und in den Hauptstamm eingewuchert und haben sich von dort aus in der ganzen Leber verbreitet, und zwar wohl zum größten Teil durch kontinuierliches Wachstum im Gefäßlumen. Daneben ist freilich auch die Möglichkeit gegeben, daß größere Stücke von Tumorgewebe in der Pfortader losgerissen werden, in der Leber irgendwo stecken bleiben und zu sekundären Knoten auswachsen. Ich fand in meinem Fall die metastatischen Tumormassen nicht nur in knotig aufgetriebenen Pfortaderästen. sondern auch im Lebergewebe. Dies kommt dadurch zustande. daß das Tumorgewebe an zahlreichen Stellen die Venenwand durchbricht und außerhalb von ihr Knoten bildet, die nur durch eine enge Lücke mit den intraportal gelegenen Tumormassen zusammenhängen. Diese Knoten finden sich in charakteristischer Anordnung um einen größern Pfortaderast gruppiert. Sie bringen bei ihrem weitern Wachstum das zwischenliegende Lebergewebe zur Atrophie und können auch zu größeren Knoten konfluieren, wobei an der Peripherie eine Abkapselung durch Bindegewebe eintritt. Die Knoten, die sich als sichere Metastasen erkennen ließen, hatten fast stets den kleinzelligen lockeren Bau. Es erhebt sich nun die Frage, ob die großen

abgekapselten Knoten von regelmäßig trabekulärem Bau, welche außer der unten im rechten Lappen gelegenen Tumormasse sich auf den verschiedenen Schnittflächen der Leber vorfanden. nicht auch metastatischer Natur sein könnten. Ich muß diese Möglichkeit zugeben, denn es lagen in einigen Pfortaderästen auch schön trabekulär gebaute Tumorthromben. Freilich konnte ich nirgends einen direkten Zusammenhang dieser großen Knoten mit intraportal gelegenem Tumorgewebe nachweisen. So muß ich es denn unentschieden lassen, ob diese große Knoten Metastasen eines wahrscheinlich im untern Teil des rechten Lappens gelegenen, primären Tumors sind, oder ob sie selbständige primäre Knoten darstellen.

Kehren wir nun zu der Frage zurück, ob sich die Tumorknoten nur durch Teilung ihrer Zellen oder auch durch direkte Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen vergrößern können. Es gelang mir in meinem Fall nur bei einem einzigen Knötchen von 4 mm Durchmesser, Bilder zu finden, welche den Verdacht einer solchen Umwandlung erwecken konnten. Um eine möglichst scharfe Differenzierung zwischen Leberzellen und Tumorzellen zu erhalten, bediente ich mich der zuerst von Heussi empfohlenen Färbung mit Orange G. Während nun die Grenze zwischen Tumor- und Lebergewebe auf größere Strecken hin in scharfer Linie verläuft, indem sich die Tumorzellen einfach an die Breitseite der innersten Leberzellreihe anlagern, fand sich an anderen Stellen eine Verbindung von Tumor- und Leberzellbalken. Ein schmaler Leberzellbalken läuft hier in tangentialer Richtung auf die Peripherie des Tumors zu und setzt sich unter allmählicher Verbreiterung direkt in einen Tumorzellbalken fort, wobei auch die zu beiden Seiten des Leberzellbalkens liegenden Kapillaren direkt in Kapillaren des Tumorgewebes übergehen. Doch gelingt es meistens auch hier, die Grenze zwischen Leber- und Tumorgewebe genau zu bezeichnen, denn an die letzte schmale dunkle Leberzelle mit chromatinreichem Kern lagert sich meist eine Zelle an, die durch ihr helleres Protoplasma und ihren größeren bläschenförmigen Kern deutlich als Tumorzelle charakterisiert ist. Diese Tumorzelle ist da, wo sie der Leberzelle anliegt, nicht breiter als die Leberzelle, dagegen nicht so langgestreckt.

Nach dem Innern des Tumors nimmt sie an Breite etwas zu. an dieses breitere Ende schließen sich meist zwei oder drei Tumorzellen an und so entstehen unter stetiger Breitenzunahme die typischen Tumorzellbalken. Eine Einbuchtung der letzten Leberzelle durch die konvex vorragende anstoßende Tumorzelle, wie sie Ribbert in seiner Geschwulstlehre in Fig. 378 (S. 446) abbildet, konnte ich nur selten sehen.

An einzelnen Stellen ist es jedoch trotz Anwendung der Orangefärbung und trotz genauester Beobachtung bei Ölimmersion äußerst schwierig, die Grenze zwischen Tumor- und Leberzellen bestimmt anzugeben. Dies ist besonders da der Fall, wo die Leberzellen nicht stark atrophisch, sondern noch ziemlich groß sind. Hier grenzen nämlich an sichere Leberzellen Zellen an, welche zwar einen etwas größeren Kern besitzen, aber in der Beschaffenheit des Protoplasmas mit Leberzellen noch völlig übereinstimmen. Diese Zellen legen sich zu zweien oder dreien an das Ende eines Leberzellbalkens an und sind eher etwas kleiner als Leberzellen, so daß die Kerne viel dichter gelagert sind, als im benachbarten Lebergewebe. Im weitern Verlauf des Balkens treffen wir dann Zellen mit hellerem Protoplasma an, die als typische Tumorzellen gelten können.

Wir haben also, wie auch Siegenbeek van Heukelom, zwischen dem unveränderten Lebergewebe und dem Tumorgewebe Zellen gefunden, deren Protoplasma noch ganz den Charakter von Leberzellen hat, deren Kerne aber durch ihre bedeutendere Größe mit den Tumorzellkernen übereinstimmen. Es fragt sich nun, ob diese scheinbaren Zwischenformen beweisend sind für eine direkte Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen. Ich glaube kaum, denn solche Zellen finden sich nicht nur in den Randpartien, sondern ziemlich häufig auch in den zentralen Partien des betreffenden Knötchens, wo sie mitten zwischen den anderen hellen Zellen eines Balkens liegen. Daß sie hier etwa die Fortsetzung von Leberzellzügen vorstellen, die von unten oder oben her an diese Stelle gelangten, war durch eine kleine Schnittserie leicht auszuschließen. Eine weitere Möglichkeit ist die, daß diese Zellen Leberzellen darstellen, welche von Tumorgewebe umwachsen worden sind.

aber dagegen spricht, daß gar keine Zeichen von Kompression vorhanden sind und ferner, daß die Kerne bedeutend größer sind als bei den Leberzellen. Es bleibt daher nur noch die Annahme übrig, daß sie Bestandteile des Tumorgewebes selbst sind, welche eine große Ähnlichkeit mit Leberzellen bewahrt haben. Wir müssen daher wohl auch die Zellen mit dem gleichen, leberzellähnlichen Protoplasma, die an der Peripherie als Zwischenformen zwischen Leber- und Tumorzellen erscheinen, zum Tumorgewebe rechnen, ebenso wie die leberzellähnlichen Elemente in den zentralen Partien. Für diese Ansicht spricht namentlich auch, daß wir in den großen abgekapselten Knoten sehr viele solche Zellen finden. Der Tumor muß also auch bei seiner weitern Entwicklung imstande sein, stets solche leberzellähnliche Formen zu bilden. Ganz ähnliche Befunde hat auch Frohmann, der mitten in seinen Tumorzellbalken Zellen mit dunklem, stark eosinrotem Protoplasma fand.

Für die Frage des Übergangs von Leberzellen in Tumorzellen an der Peripherie der Tumorknoten kommen wir also zu dem Resultat, daß sich zwar keine so deutliche Abgrenzung vorfindet, wie Ribbert sie annimmt, daß aber auch die Zellen mit leberzellähnlichem Protoplasma keineswegs eine direkte Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen beweisen, da sie sich auch in den zentralen Partien der Tumoren vorfinden und also zum Tumorgewebe selbst gehören. Freilich ist auch die Möglichkeit einer Umwandlung von Leberzellen in Tumorzellen nicht mit der Bestimmtheit abweisen, wie es Ribbert tut, aber jedenfalls vergrößert sich der Tumor nicht wesentlich durch ein solches appositionelles Wachstum.

Vielleicht gibt uns die Arbeit von Adler über helle Zellen in der menschlichen Leber einen Anhaltspunkt, wie wir uns das Verhältnis der hellen, wenig granulierten Tumorzellen zu den dunklen, leberzellähnlichen denken können. Adler unterscheidet nämlich auf Grund seiner Untersuchungen an mit Osmium gefärbten Schnitten zwei Zellformen in den normalen Leberläppchen. In der fötalen und kindlichen Leber fand er sehr zahlreich helle, spärlich granulierte, fast stets fettfreie Zellen ohne bräunliche Färbung, die er für die jüngeren Formen erklärt, in der Leber des Erwachsenen dagegen

nur dunkle, braune, dicht granulierte, oft fetthaltige Zellen, die er als ältere Formen ansieht. Es wäre nun möglich, daß sich analog auch die aus den Leberzellen hervorgegangene Neubildung verhält, indem die hellen, wenig granulierten Zellen jüngere Formen darstellen, die dunklen, leberzellähnlichen dagegen ältere. Einigermaßen für diese Ansicht spricht, daß wir in den großen Knoten, wo offenbar die Neubildung seit längerer Zeit besteht, die dunklen Zellen häufig sehen, in den Metastasen dagegen, wo das Tumorgewebe jüngeren Datums ist, die Zellen mit hellem Protoplasma überwiegen.

Im Anschluß an diesen Fall, der hauptsächlich unser Interesse beansprucht hat, möchte ich noch einige weitere Fälle von epithelialen Neubildungen der Leber, die sich in der Sammlung des Berner pathologischen Instituts meist unter dem Namen Leberadenom vorfanden, kurz beschreiben und zusammenstellen. Ich schildere zunächst den Fall, der dem eben besprochenen am nächsten steht.

Fall 2. Von Dr. Pfähler in Solothurn wurden am 21. März 1900 einige Stücke Leber in Spiritus zur Untersuchung eingesandt mit folgenden Notizen:

Patient, ca. 60 Jahre alt, erkrankte vor sechs Jahren an Symptomen, die auf Cholelithiasis schließen ließen. Einmal war er für kurze Zeit ikterisch. Die Leber war damals stark vergrößert, auch druckempfindlich, die Milz war palpabel. Mit den Gallensteinanfällen Hand in Hand ging eine beträchtliche Abmagerung von ca. 15 kg. Im Harn kein Eiweiß, wohl aber Zucker, der nach drei Wochen für immer verschwand. Seit dieser Zeit stets ein gewisses Druckgefühl in der Magengegend, aber Zunahme des Körpergewichts und relatives Wohlbefinden. Hier und da Gallensteinanfälle. Seit Herbst 1899 wieder Abmagerung bei normalem Urin. Sechs Wochen vor dem Tode heftige Anfälle. Bilirubin im Harn. Kurz vor dem Tode häufiges mäßiges Nasenbluten, dann eine abundante Dünndarmblutung und Blutbrechen. Tod unter dem Zeichen von Cholaemie Mitte Februar 1900.

Sektion: Leber gewaltig vergrößert, Oberfläche gleichmäßig höckerig. Schnittfläche ikterisch. In der Gallenblase und in den intrahepatischen Gallengängen reichlich Gallensteinkonkremente. Gallenblase geschrumpft, Wandung verdickt. Überall bindegewebige Verwachsungen mit dem Dünndarm. Omentum majus mit Colon ascendens und Coecum innig verwachsen. Milz stark vergrößert, mit den Zeichen des chronischen Milztumors. Nieren normal. Darm- und Magenschleimhaut normal.

Die eingesandten Stücke der Leber zeigen eine ungleichmäßig höckerige Oberfläche. Die Höcker im Mittel von 2—5 mm Durchmesser, 1 bis

2 mm prominierend, durch schmale Furchen voneinander getrennt. Hier und da flache Prominenzen mit einem Durchmesser bis zu 1 cm. Schnittfläche zeigt dem Aussehen der Oberfläche gemäß eine Lappung. Die Läppchen haben einen Durchmesser von 2—5 mm. Hier und da auch größere Felder von 8—12 mm Durchmesser. Zwischen den Läppchen Furchen, die meist schmal, selten etwas breiter sind. Läppchen von grasgrüner Farbe, Interstitien weniger stark grün.

Mikroskopischer Befund: Sämtliche Schnitte enthalten kein normales Lebergewebe mehr, sie bestehen aus rundlichen oder leicht ovalen Feldern von 1—3 mm Durchmesser, manche sind auch etwas kleiner. Die Felder sind durch schmale bindegewebige Septen getrennt. Das Bindegewebe ist fast überall sehr kernreich und enthält äußerst zahlreiche Lymphocyten, die meist in Gruppen angeordnet sind, ferner an vielen Stellen, besonders an den Knotenpunkten, die bis 1 mm Durchmesser haben können, sehr zahlreiche weite Gefäße, die fast nur endotheliale Wand haben. Ferner liegen in diesem Bindegewebe stellenweise nahe beieinander Äste der Pfortader und der Leberarterie und größere Gallengänge mit Zylinderepithel. An den Knotenpunkten treffen wir manchmal auch noch Reste von Acinusgewebe mit kleinen Zellen, die zum Teil Fett und sehr oft Körner und Schollen von braunem Pigment enthalten. Zwischen denselben finden sich meist bindegewebige Züge, selten normale Kapillaren. In der Nähe dieser Acinusreste liegen oft sehr zahlreiche neugebildete Gallengänge.

Der Inhalt der rundlichen Felder stellt sich bei Lupenvergrößerung ganz anders dar als die Tumoren in Fall 1. Der periphere Teil der Felder wird mehr von kompaktem Gewebe gebildet, das einen schmalen, manchmal aber auch breiten Saum darstellt. Das meist große Zentrum hingegen bietet das Bild eines Papilloms dar, indem sich hier kleinere runde oder schmale längliche Zellmassen finden. Die Zellmassen sind durch helle, zum Teil sehr breite Spalten voneinander getrennt und die Dimensionen derselben sind derart, daß man glaubt, Quer-, Schräg- und Längsschnitte durch Papillen von ziemlich gleicher Breite zu sehen. Bei starker Vergrößerung aber bemerkt man sofort, daß im Zentrum dieser Zellmassen kein bindegewebiges Stroma sich findet (Färbung nach van Gieson), dagegen sind sie an der Oberfläche von einer völlig kontinuierlichen Lage von Gefäßendothel bekleidet. Die scheinbaren Spalten entsprechen also meist recht breiten, sinusartig ausgeweiteten Blutkapillaren, und die Balken selbst bestehen aus umgewandelten Leberzellen. Es liegt also hier, um das sofort zu betonen, eine bedeutende Umwälzung in der Architektur des Acinusgewebes vor. Nur da, wo die Zellmassen dichter gelagert erscheinen, ist der netzförmige Zusammenhang dieser Lumina vielfach unterbrochen und hier und da sieht man auch Kapillaren mit rundem Querschnitt. Das Endothel mit seinen langen, spindelförmigen Kernen ist sehr deutlich und hebt sich häufig in Form einer roten Linie von den unterliegenden Zellen etwas ab. Diese eigentümliche

Architektur ist, wie man sieht, ein weiteres Entwicklungsstadium der in Fall 1 beschriebenen Bilder. Auch dort finden sich Gefäße mit schmalem, spaltförmigem Lumen, aber zu dieser eigentümlichen, netzartigen Verbindung kommt es nicht.

In einem gewissen Gegensatz hierzu steht die Erscheinung, daß die Zellen in diesen Balken den Charakter der Leberzellen meist besser gewahrt haben wie in Fall 1. Nirgends findet man kleinzellige Partien wie dort, sondern die polyedrischen Zellen sind durchschnittlich nur sehr wenig kleiner als Leberzellen, so daß die Distanz der Kerne das Anderthalb- bis Zweifache ihres Durchmessers beträgt. Das Protoplasma ist meist heller und weniger dicht granuliert als das der Leberzellen, doch finden sich auch noch recht viele Zellen, die sich mit Eosin und Orange genau gleich wie Leberzellen färben und auch deren bräunliche Eigenfarbe zeigen. Manche enthalten sogar braunes Pigment in größeren Körnern. Diese dunklen Zellen bilden zum Teil ganze Balken, zum Teil liegen liegen sie zerstreut zwischen den hellen Zellen. Die Kerne sind rundlich oder oval und etwas größer wie die der Leberzellen (7 μ), sie sind zum großen Teil schön bläschenförmig und enthalten meist ein deutliches Kernkörperchen, daneben kommen aber auch dunkle Kerne vor. Zwischen diesen deutlich abgegrenzten, einkernigen Zellen finden sich hier und da auch größere, riesenzellähnliche Massen, in denen die runden, schön ausgebildeten Kerne außerordentlich dicht nebeneinander liegen. Die Zahl dieser Kerne kann in einem Schnitt 10—50 betragen. Da aber diese Gebilde entsprechend ihrer Größe in mehreren Schnitten getroffen werden, so ist die Zahl der Kerne noch eine weit höhere. Solche Gebilde können manchmal die ganze Breite eines Balkens einnehmen oder sie liegen mehr in den zentralen Teilen zwischen den einkernigen Zellen.

Die Zellbalken erscheinen in der großen Mehrzahl solid, hier und da zeigt sich aber auch mitten zwischen den Zellen ein rundliches oder spaltförmiges Lumen, das mit einer bräunlichen oder grünen homogenen Masse ausgefüllt ist. Die um das Lumen gelagerten Zellen besitzen kubische oder niedrig zylindrische Gestalt, ihr Kern ist meist zentral gelegen und das dunkle Protoplasma oft bräunlich, dem der Leberzellen ähnlich.

Wie oben erwähnt, ist die periphere Partie der Felder etwas dichter gebaut. Da, wo diese periphere Zone sehr schmal ist, wird sie von 2 bis 4 Zellreihen gebildet, an anderen Stellen dagegen entspricht ihre Dicke ca. 10—12 Zellen und in diese Zellmassen gehen dann von den spaltförmigen Gefäßen Lumina hinein, welche schließlich einen runden Querschnitt annehmen.

In mehreren größeren Pfortaderästen finden sich Tumorzellen, sowohl einzeln als in ganzen Balken, die mit Gefäßendothel bekleidet sind. Ob der Tumor auch in die Lebervene eingebrochen ist, konnte ich nicht entscheiden, da die Lebervenen in der cirrhotischen Gewebe nicht sicher zu erkennen sind.

Der vorliegende Fall schließt sich eng dem ersten an. Auch hier finden sich sehr zahlreiche ikterische Knoten, die jedoch in den untersuchten Stücken nirgends einen Durchmesser von 3 mm überschreiten. Die Knoten liegen in einer cirrhotischen Leber, normale Leber ist in den übersandten Stücken nirgends mehr vorhanden. Die Tumorknoten bestehen aus stark gewundenen, oft auch anastomosierenden Zellbalken, die sich durch ihre Breite und das Fehlen einer radiären Anordnung auszeichnen. Die Zellen sind in der Mehrzahl etwas kleiner und spärlicher granuliert als Leberzellen, doch finden sich auch viele dunkle, braun gefärbte Zellen, die mit Leberzellen vollkommen übereinstimmen. Merkwürdig sind die zahlreichen Riesenzellen, die in den Balken verteilt sind. Neben soliden Balken, die das Bild beherrschen, kommen hier und da auch enge Kanäle mit braunem oder grünem Inhalt vor, wobei aber die umgebenden Zellen gar keine Ähnlichkeit mit Gallengangsepithelien haben. Das Stroma der Balken besteht auch hier nur aus Kapillaren, die aber fast überall sehr weit sind. Die Blutversorgung war offenbar eine sehr gute und deshalb fehlen regressive Veränderungen, Verfettung und Nekrose, fast vollkommen. Endlich fanden sich auch Tumormassen in Pfortaderästen. Von Fall 1 unterscheidet sich der vorliegende Fall hauptsächlich durch das Vorhandensein eines cirrhotischen Lebergewebes zwischen den Knoten, durch die Weite und Form der Kapillaren und durch das Vorkommen von riesenzellartigen Gebilden.

Da der Tumor den trabekulären Bau des Adenoms zeigt, aber seine maligne Natur durch das Vorhandensein von Tumorgewebe in Pfortaderästen unzweifelhaft ist, so müssen wir ihn auch zum Adenokarzinom rechnen. Er zeigt große Ähnlichkeit mit den mit Cirrhose kombinierten Fällen von Rindfleisch, Kelsch und Kiener, Engelhardt, Frohmann, Schmieden, Hoppeler. Da nirgends mehr eine größere Partie Lebergewebe, sondern nur noch geringe Reste von Leberläppchen in den Tumorsepten vorhanden waren, so kann ich bei diesem Fall nicht sicher entscheiden, ob früher eine Cirrhose bestanden hat oder ob die Bindegewebswucherung die Folge der Tumorentwicklung ist, wie etwa in der

Umgebung der großen Knoten in meinem ersten Fall, wobei ich jedoch keineswegs wie Marckwald die Ansicht aussprechen möchte, daß Tumoren, die an einigen wenigen Stellen der Leber sich entwickeln, zur allgemeinen Cirrhose führen. Die Anamnese spricht hier einigermaßen für eine früher bestehende, wahrscheinlich biliäre Cirrhose, da Patient schon vor sechs Jahren Symptome von Gallenstauung hatte. Mit den Fällen von Frohmann und Schmieden hat Fall 2 auch das Auftreten von Riesenzellen gemeinsam. Schmieden faßt die Riesenzellen als Übergangsform zwischen hypertrophischen Leberzellen und Tumorzellen auf. Im vorliegenden Fall jedoch finden sich diese Riesenzellen mehr in der Mitte der Tumorknoten und hier wiederum hauptsächlich in der Mitte der Zellbalken. Ich möchte sie daher nicht als Übergangsform zwischen Leberzellen und Tumorzellen ansehen, sondern bin mehr geneigt, sie für eine Degenerationserscheinung zu halten, derart, daß entweder mehrere Zellen konfluiert sind oder eine Tumorzelle nur noch die Fähigkeit der Kernteilung bewahrt hat, während das Protoplasma sich nicht mehr zu teilen vermag.

Daß die Neubildung ihren Ausgang von Leberzellen nahm, ist hier noch wahrscheinlicher als in Fall 1, denn es finden sich gar keine gallengangähnliche Gebilde; auch die kleinen Kanäle werden von Zellen begrenzt, die mit Leberzellen die größte Ähnlichkeit haben. Ferner weist die Gallensekretion und die Zusammensetzung aus Balken, die nur durch Kapillaren getrennt sind, mit großer Bestimmtheit auf den Ursprung aus den Leberzellen hin. Verbindungen zwischen Leber- und Tumorzellen sah ich nirgends und ebensowenig zwischen Gallengängen und Tumorzellen.

Was die erste Entstehung und die Art des Wachstums in diesem Fall anbetrifft, so läßt sich auch hier, da die Pfortader an der Verbreitung der Neubildung mitbeteiligt ist, nicht sicher entscheiden, ob die Tumoren multiple primäre Knoten oder Metastasen darstellen. Der eingesandte Sektionsbericht enthält keine Angabe, ob sich irgendwo in der Leber ein größerer Knoten fand oder ob die ganze Leber diffus von den kleinen Knoten durchsetzt war. Bei einer primären Cirrhose wäre die Entstehung an zahlreichen Stellen jedenfalls das

Wahrscheinlichere. Doch möchte ich für viele Knoten eine metastatische Natur annehmen, denn bei vielen, namentlich den kleineren Knoten kann man spindelförmige Kerne zwischen der bindegewebigen Kapsel und dem eigentlichen Tumorgewebe sehen und dies erweckt zum mindesten den Verdacht auf intravenös gelegenes Tumorgewebe.

Fall 3 stammt von einer gerichtlichen Sektion, ein Sektionsprotokoll fehlt. Soviel sich am gehärteten und zum Teil schon zerschnittenen Präparat noch sehen ließ, handelte es sich um einen großen, rundlichen Knoten von 5—6 cm Durchmesser, der auf der Schnittfläche überall durch Bindegewebe gut abgekapselt war.

Mikroskopischer Befund: Das Lebergewebe zeigt eine überaus hochgradige Verfettung, so daß nur noch in der Nähe der Glissonschen Scheiden und manchmal um die Venae centrales herum normale Leberzellen gefunden werden können. Das ganze zwischenliegende Gewebe erscheint als ein Netzwerk, dessen Maschen von großen, hellen Vakuolen eingenommen werden. Kerne sind hier vielfach nicht mehr zu finden oder färben sich schlecht, die vorhandenen sind schmal und platt gedrückt. Die Glissonschen Scheiden sind nicht verbreitert.

Der Tumor wird umgeben von einer 1—2 mm dicken Kapsel, die in den inneren Schichten aus einem kernarmen, grobfaserigen Bindegewebe besteht. In den äußeren Schichten ist das Bindegewebe etwas kernreicher, enthält kleine Gruppen von Lymphocyten, zahlreiche kleine Gefäße und neugebildete Gallengänge. Hier und da finden sich in der äußeren Kapselschicht auch Äste von Pfortader und Leberarterie und größere Gallengänge zu einer Gruppe vereinigt. Von der Kapsel aus ziehen ins Innere des Tumors schmale bindegewebige Septen, die aus kernarmem Gewebe bestehen. Sie teilen das Tumorgewebe in ganz unregelmäßig geformte Felder von sehr verschiedener Größe, die größten haben 1 cm Durchmesser. In den Knotenpunkten der Septen liegen häufig größere Gefäße, sowohl Arterien wie Venen, dagegen nirgends Gallengänge.

Das Tumorgewebe selbst besteht aus Zellbalken und Zellschläuchen, die vielfach netzförmig zusammenhängen, jede radiäre Anordnung vermissen lassen, und so dicht gelagert sind, daß der Tumor auf den ersten Blick solid erscheint. Erst bei genauerer Betrachtung sieht man die sehr schmalen Kapillaren zwischen den Zellmassen. Die soliden Zellbalken sind im Durchschnitt 3—4 Zellen breit und bestehen aus polyedrischen oder kubischen Zellen von sehr verschiedener Größe, doch sind die Zellen in der Mehrzahl ungefähr so groß wie Leberzellen. Ihr Protoplasma ist zum Teil heller und bedeutend weniger dicht granuliert als in den Leberzellen, zum Teil aber auch ebenso dunkel und bräunlich gefärbt. Die Kerne variieren sehr stark in ihrer Größe, ihr Durchmesser schwankt zwischen 4 und 7 μ, die meisten sind klein und dunkel. Neben diesen soliden Zellbalken finden sich sehr häufig weite Kanäle mit rundem oder ovalem Lumen, das meist

nur im Querschnitt erscheint. Das Lumen hat einen Durchmesser von 0,02--0,05 mm und wird umgeben von 6—20 Zellen, die meist kubisch, seltener niedrig zylindrisch sind. In ersterem Falle liegt ihr Kern zentral, in letzterem auf der vom Lumen abgewandten Seite. Das Protoplasma ist bei einem Teil der Zellen, welche die Kanäle umgeben, dunkel, leberzellähnlich, bei anderen hell. Im Lumen liegen abgestoßene Zellen und feinkörnige Massen. In sehr ausgedehnten Partien des Knotens ist Verfettung eingetreten, die Zellen sind sehr groß, gequollen und enthalten größere und kleinere Vakuolen. Oft ist der ganze Zelleib von einer großen Vakuole eingenommen, welche den Kern abgeplattet hat. Häufig finden sich solche Zellen auch im Lumen der Schläuche. Das Stroma der Balken und Schläuche besteht, abgesehen von den Septen, aus einem Netz von Kapillaren mit deutlichem Endothel. Die Kapillaren sind aber durchweg äußerst eng, so daß sie nur als ganz feine Spalten erscheinen, und in den verfetteten Partien ist meist gar kein Lumen mehr erkennbar, so daß sich ihr Verlauf nur aus den spindelförmigen Endothelkernen erschließen läßt. In den zentralen Partien des Tumors ist es zu ausgedehnten Hämorrhagien gekommen.

In den Gefäßen des Lebergewebes und der Septen des Tumors finden sich nirgends Tumorzellen.

Dieser Fall gehört wohl in die Kategorie des gutartigen, solitären Leberadenoms. In einer stark verfetteten Leber ohne Cirrhose findet sich ein gut abgekapselter, rundlicher Knoten von 5—6 cm Durchmesser. Er wird ganz unregelmäßig von kernarmen, bindegewebigen Septen durchzogen, die wohl Arterien und Venen, aber keine Gallengänge führen und also nicht mit Glissonschen Scheiden verglichen werden können. Das Tumorgewebe selbst besteht aus netzförmig verbundenen Zellbalken und Zellschläuchen, welche beide zum Teil aus dunklen, leberzellähnlichen, zum Teil aus hellen, spärlich granulierten Zellen von sehr verschiedener Größe zusammengesetzt sind. Die Zellbalken sind etwas breiter als Leberzellbalken und zeigen keine radiäre Anordnung, die Schläuche besitzen meist ein weites Lumen, haben aber keine Ähnlichkeit mit Gallengängen, da die Zellen viel zu reich an Protoplasma sind. Das Stroma wird aus sehr engen Kapillaren gebildet.

Die Neubildung zeigt also im Zellcharakter und im Verhalten des Stromas große Ähnlichkeit mit dem Lebergewebe und ist aus diesen Gründen wohl auch vom Lebergewebe abzuleiten. Von Gallensekretion konnte ich nirgends etwas sehen. Als einfache solitäre Hyperplasie kann der Knoten nicht wohl

aufgefaßt werden, da Glissonsche Scheiden und radiäre Anordnung der Zellbalken, also jede Andeutung einer acinösen Struktur, fehlen. Jedenfalls ist der Tumor durchaus gutartiger Natur.

Ähnliche Fälle sind in der Literatur von Salter und Engelhardt beschrieben, welche die Tumoren ebenfalls von Leberzellen ableiten. Die solitären Adenome von Wagner und Greenish haben wahrscheinlich von Gallengängen ihren Ausgang genommen.

Fall 4. Sektion am 25. Januar 1896. 37jährige Frau. Anatomische Diagnose: Peritonitis puerperalis, Endometritis, Nekrose der Uteruswand, ödematöse Schwellung der Vagina, akuter Milztumor, Leberadenom.

Leber groß, Oberfläche mit Fibrin belegt. Schnittfläche etwas blaß, acinöse Zeichnung deutlich. An einer Stelle eine runde, prominente Partie von 1 cm Durchmesser, von lobulärem Bau und hellgelber Farbe, scharf gegen das normale Gewebe abgesetzt. Konsistenz ziemlich fest.

Mikroskopischer Befund: Lebergewebe ohne Veränderungen. Das Knötchen liegt dicht unter der Serosa und zeigt eine dem Lebergewebe ähnliche Zusammensetzung aus Zellbalken, Glissonschen Scheiden und Lebervenen. Die Glissonschen Scheiden und Lebervenen sind jedoch sehr unregelmäßig verteilt, so daß ein acinöser Bau nur angedeutet ist, und ebenso fehlt dem Zellbalken meist die regelmäßig radiäre Anordnung; nur um einige wenige Venae hepaticae kann man eine solche erkennen. Die Mitte des Knötchens wird von einer breiten Glissonschen Scheide eingenommen, die sich nach allen Richtungen verzweigt. Die schmaleren Äste, die von ihr ausgehen, vereinigen sich hier und da wieder, so daß eine Partie ungefähr von der Größe eines Leberacinus ganz von Bindegewebe umschnürt wird. Daneben finden sich noch andere, weniger breite Glissonsche Scheiden im Knötchen verteilt. Alle sind sehr kern- und gefäßreich und enthalten zahlreiche Lymphocyten und neugebildete Gallengänge neben Ästen der Pfortader, Leberarterie und größeren Gallengängen.

Die Zellbalken, die die Hauptmasse des Knötchens ausmachen, sind etwas breiter als Leberzellbalken und die Zellen auch etwas größer als Leberzellen. Das Protoplasma ist ebenso dicht granuliert wie das der Leberzellen, nur fehlt ihm die bräunliche Färbung. Die Kerne entsprechen in Größe, Form und Chromatingehalt den Leberzellkernen. Ziemlich häufig finden sich zwei Kerne in einer Zelle. Die Balken sind meist zwei Zellen breit, und auffallend ist vor allem an vielen Stellen die Randständigkeit der Kerne, doch läßt sich nirgends ein deutliches Lumen in den Balken erkennen. Häufig sieht man einen direkten Zusammenhang zwischen diesen Balken und den neugebildeten Gallengängen der Glissonschen Scheiden. Die Zwischenräume zwischen den Balken werden von Kapillaren mit Kupfferschen Sternzellen eingenommen. Gegen das Lebergewebe ist das Knötchen nicht scharf abgegrenzt, seine Balken gehen an vielen Stellen direkt in die Balken der anstoßenden Acini über und die Grenze macht

sich vielfach nur dadurch kenntlich, daß hier die Kapillaren mehr oder minder erweitert sind und daß die Balken des Lebergewebes in der Mehrzahl konzentrisch um das Knötchen verlaufen.

Fall 5. Eine makroskopische Beschreibung fehlt. Mikroskopisch hat der Fall große Ähnlichkeit mit dem vorhergehenden. Lebergewebe normal. Rings von Lebergewebe umschlossen ein rundliches Knötchen von 10—12 mm Durchmesser, dessen Zentrum ebenfalls von einer stark verästelten und verbreiterten Glissonschen Scheide eingenommen wird, die zahlreiche Gefäße, Lymphocyten und neugebildete Gallengänge enthält. Daneben noch zerstreute Glissonsche Scheiden und spärliche Lebervenen, um letztere sind die Zellbalken manchmal einigermaßen radiär angeordnet. Zellbalken zwei Zellen breit, Zellen etwas größer als Leberzellen, ohne bräunliche Färbung, meist stark verfettet. Auch hier in manchen Balken randständige Kerne. Abgrenzung an der Peripherie, zum Teil durch große Lebervenenäste, zum Teil direkter Zusammenhang mit dem benachbarten Acinusgewebe.

Fall 6. Sektion am 17. Februar 1888. 59jähriger Mann. Anatomische Diagnose: Arteriosklerose, Herzhypertrophie, Herzthromben, Stauung in Lungen, Milz, Nieren, Leber, Magen, Darm. Thrombose der rechten Art. pulmonalis, Infarkte in der rechten Lunge, Oedem der Lungen und des Gehirns, Hydrops der serösen Höhlen. Lungenemphysem. Ulcera an den Stimmbändern. Adenom der Leber.

Leber klein, Ränder zum Teil häutig. Oberfläche uneben, fein höckerig. Peripherie der Acini grauweiß, nur mäßig transparent. Centra dunkel braunrot, hier und da konfluierend. An letzteren Stellen sind die braunen Centra dicht aneinander gerückt, eingesunken. An einer Stelle dicht unter der Serosa ein ovaler Knoten von 2:2,5 cm Durchmesser, scharf abgegrenzt, bloß braungelb mit Andeutung einer acinösen Zeichnung, jedoch die Farbe ziemlich gleichmäßig. An der Oberfläche an entsprechender Stellung eine Einziehung.

Mikroskopischer Befund: Im Lebergewebe in der Nähe des Knotens starke Stauung und Verfettung, Glissonsche Scheiden nicht verbreitert. Das Knötchen selbst liegt dicht unter der Serosa. Es läßt in seinem Aufbau eine große Ähnlichkeit mit normalem Lebergewebe erkennen und besteht wie dieses aus Zellbalken, Glissonschen Scheiden und Lebervenen, auch eine radiäre Anordnung der Balken ist angedeutet. Die Acini sind jedoch nicht so regelmäßig geformt wie normal, sie sind oft schwer abzugrenzen und bald kleiner, bald größer als gewöhnliche Leberacini. Dies rührt von der unregelmäßigen Verteilung der Glissonschen Scheiden und Zentralvenen her, welche in sehr ungleichen Abständen liegen. An einigen Stellen finden sich stark verbreiterte Glissonsche Scheiden, die sich sternförmig nach allen Richtungen verzweigen. Sie bestehen aus kernreichem Bindegewebe mit zahlreichen kleinen Gefäßen, Lymphocyten und neugebildeten Gallengängen, an anderen Stellen sind sie nur ganz wenig verbreitert. Hier und da kommt es vor, daß eine Partie von Zellbalken

ganz vom Bindewebe der Glissonschen Scheiden umzogen wird. Die Lebervenen sind bedeutend zahlreicher als in der Norm und liegen sehr oft zu mehreren in einem Acinus. Dies hat zur Folge, daß keine schön radiäre Anordnung der Zellbalken zustande kommt, nur die den Lebervenen zunächst gelegenen Stücke der Balken stellen sich radiär auf ihr Lumen.

Die Zellbalken entsprechen ganz genau den Leberzellbalken, sind nur 1—2 Zellen breit und durch normal weite Kapillaren mit Kupfferschen Sternzellen getrennt. Die Zellen stimmen in Größe, Form und Granulierung völlig mit Leberzellen überein, nur fehlt die bräunliche Färbung. Hier und da zeigen sie leichte Verfettung. — Gegen das Lebergewebe ist das Knötchen zum Teil durch stark verbreiterte Glissonsche Scheiden abgegrenzt, zum Teil geht es ins benachbarte Acinusgewebe über und nur die beginnende Spannung macht die Grenze einigermaßen deutlich. Im Knötchen selbst bestehen keine Zeichen von Stauung.

Fall 7. Sektion am 5. Januar 1904. 58jähriger Mann. Anatomische Diagnose: Ulcus duodeni, Darmblutung, geringgradiger Milztumor, Lungenoedem, Leberadenom.

Leber groß, Centra leicht bräunlich, Peripherie getrübt. Auf der Schnittfläche ein Knötchen von 1 cm Durchmesser, das etwas heller ist, als die Umgebung und die normale acinöse Zeichnung zeigt, nur sind die Acini etwas vergrößert.

Mikroskopischer Befund: Im Lebergewebe außer ganz geringgradiger Verfettung keine Veränderungen. Das Knötchen hebt sich im gefärbten Präparat fast gar nicht von der Umgebung ab, erst bei starker Vergrößerung erkennt man einen Unterschied in den Zellen, indem den Zellen des Knötchens die bräunliche Färbung fehlt. Im übrigen herrscht im Knötchen der normale acinöse Bau mit schön radiärer Anordnung der Zellbalken, nur sind die Acini etwas größer als im übrigen Lebergewebe und es finden sich hier und da 2—3 Lebervenen im Zentrum. Die Zellbalken sind nur eine Zelle breit und die Zellen entsprechen in Form und Größe den Leberzellen, sehr häufig liegen zwei Kerne in einer Zelle. An der Peripherie des Knötchens besteht nirgends eine scharfe Grenzlinie, die Zellbalken verbinden sich mit denen der benachbarten Leberacini, welche auf kurze Strecken hin konzentrisch um das Knötchen verlaufen.

Bei den Fällen 4—7 finden wir übereinstimmend kleine, makroskopisch gut abgegrenzte Knötchen, die etwas heller als das umgebende Lebergewebe erscheinen. Sie wurden sämtlich als zufällige Nebenbefunde bei Sektionen beobachtet. Das mikroskopische Bild erinnert bei allen an den acinösen Bau der normalen Leber. Bei Fall 7 ist er deutlich ausgesprochen, wenn auch die Acini größer sind als normal, bei Fall 4—6 ist der acinöse Bau nur angedeutet. Stets finden sich Glissonsche Scheiden und Lebervenen im Knötchen, erstere

sind im Fall 4—6 zum Teil stark verbreitert und enthalten reichlich neugebildete Gallengänge. Die Zellen der Knötchen entbehren die braune Färbung, sind sonst aber in bezug auf Protoplasma und Kern genau gleich wie Leberzellen. Bei Fall 4 und 5 übertreffen sie die Leberzellen etwas an Größe, was in Fall 5 wohl hauptsächlich auf den großen Fettgehalt der Zellen zurückzuführen ist. Die Zellen bilden netzförmig verbundene Balken, zwischen denen Kapillaren mit Kupfferschen Sternzellen gelagert sind. Die Balken sind in Fall 6 und 7 ebenso breit wie Leberzellbalken, in Fall 4 und 5 etwas breiter und überdies fällt hier an mehreren Stellen die Randständigkeit der Kerne auf, ohne daß eigentlich Kanäle mit Lumen vorkommen. Mit dem umgebenden Lebergewebe stehen die Zellbalken vielfach in direkter Verbindung.

Was nun die Natur dieser Knoten anlangt, so läßt sich darüber streiten, ob man sie besser als solitäres Adenom oder als solitäre knotige Hyperplasie bezeichnen soll. Bei Fall 7, wo sich die Acini des Knötchens nur durch ihre bedeutendere Größe und durch das Fehlen der braunen Färbung in den Zellen von dem umgebenden Lebergewebe abheben, liegt wohl fast eine reine Hyperplasie vor, bei den übrigen Fällen weichen jedoch die Acini der Knötchen auch in ihrer Form ziemlich stark von Leberacini ab und die Knötchen haben einen mehr selbständigen Charakter, so daß sie eher den Namen Adenom verdienen. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine abnorme Entwicklung einer Gruppe von Leberacini. Im umgebenden Lebergewebe finden wir keine greifbare Ursache für die Entstehung der Knötchen, denn es ist in Fall 4, 5 und 7 ganz oder fast normal und nur in Fall 6 zeigt das Lebergewebe Stauung und Verfettung, was an eine kompensatorische unregelmäßige Vergrößerung einiger Acini denken ließe. Dann ist aber nicht einzusehen, warum diese Vergrößerung nur an einer einzigen Stelle aufgetreten ist. Merkwürdig ist in Fall 4—6 eine starke Gallengangswucherung in den zentral gelegenen Glissonschen Scheiden, und ferner fällt in Fall 4 und 5 die Randständigkeit der Kerne in manchen Balken auf, welche wir in ganz gleicher Weise auch beim Adenokarzinom getroffen haben.

Die den beschriebenen Knoten ähnlichen Fälle von Rokitansky, Klob, Mahomed rechnet Simmonds, der selbst einen Fall beschreibt, zur solitären knotigen Hyperplasie. Engelhardt dagegen zum solitären Adenom. Ich glaube, daß wir berechtigt sind, von Adenom zu sprechen, sobald die Knötchen im mikroskopischen Bild nicht einfach vergrößerte Acini darstellen, sondern in der Form der Acini erheblich vom normalen Lebergewebe abweichen, und dadurch einen selbstständigen Charakter erlangen.

Literatur.

Rokitansky, Über Tumoren, bestehend aus Lebertextur neuer Bildung. Wiener allg. med. Zeitschrift, 1859, No. 14.

Wagner, Drüsengeschwulst der Leber. Archiv der Heilkunde, 1861.

Griesinger, Das Adenoid der Leber. Archiv der Heilkunde, 1864.

Rindfleisch, Mikroskopische Studien über das Leberadenoid. Archiv der Heilkunde, 1864.

Klob, Scheinbare Leberadenoide. Wiener med. Wochenschr., Nr. 76. 77.

Eberth, Das Adenem der Leber. Dieses Archiv, 1868, Bd. 43.

Salter, Case of diseased liver. Transactions of the path. society of London, 1869, Bd. 20.

Koltmann, Ein Fall von primärem Karzinom der Leber bei einem neunjährigen Mädchen. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, 1873.

Pepper, Primärer Leberkrebs bei einem acht Wochen alten Kinde. Philadelph. med. Times, 1875 (zitiert nach Birch-Hirschfeld).

Kelsch et Kiener, Contricution à l'histoire de l'adénome du foie. Archives de physiologie, normale pathologique, 1876.

Mahomed, On two cases of adenoma hepatis. Transactions of the path. society, 1877, Bd. 28.

Pye Smith, Primary carcinoma of the liver. Transactions of the path. society, 1880, Bd. 31.

Birch-Hirschfeld, Bösartige Neubildungen in der Leber. Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten, 1880, Bd. IV 2.

Sabourin, Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie. Thèse Paris 1881.

Jungmann, Ein Fall von cirrhotischer Leber mit Adenombildung und Übergang desselben in Karzinom. Inaug.-Diss., Berlin 1861.

Greenish, Über das Adenom der Leber. Wiener med. Jahrbücher, 1882.

Rovighi, Sull' adenoma del fegato. Archivio per le scienze mediche, 1884, Bd. 7.

Simmonds, Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber. Deutsches Archiv für klin. Medizin. 1884, Bd. 34.

Brissaud, Adénome et cancer hépatique. Archives générales de médecine, 1885, Bd. 2.
Hanot et Gilbert, Etudes sur les maladies du foie. Paris 1888, I.
Bonome, Contribuzione allo studio degli adenomi del fegato. Arch. per le scienze med., 1889, Bd. 13.
Frohmann, Über das Leberadenom. Inaug.-Diss. Königsberg 1894.
Siegenbeek van Heukelom, Das Adenokarzinom der Leber mit Cirrhose. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie u. allgem. Path., 1894, Bd. 16.
Heller, Ein Befund von Galle produzierenden Metastasen in der Lunge. Zentralblatt für allg. Path. u. path. Anat., 1895, Bd. 6.
Marckwald, Das multiple Adenom der Leber. Dieses Archiv, 1896, Bd. 144.
M. B. Schmidt, Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse und der Leber und ihren Metastasen. Dieses Archiv, 1897, Bd. 148.
Heussi, Über das Wachstum des Adenokarzinoms der Leber. Inaug.-Diss., Zürich 1898.
Engelhardt, Über das multiple und solitäre Adenom der Leber. Deutsches Archiv für klin. Medizin, 1898, Bd. 60.
Witwicky, Zur Lehre von den adenoiden Neubildungen der Leber. Zeitschrift für klin. Medizin, 1899, Bd. 36.
Schmieden, Lebercirrhose und multiple Adenombildung. Dieses Archiv, 1900, Bd. 159.
— Sokoloff, Adenokarzinom mit Flimmerepithelzellen in der Leber. Dieses Archiv, 1900, Bd. 162.
Fraser, Lebercirrhose mit multipler Adenombildung. Dieses Archiv, 1901, Bd. 165.
Eggel, Das primäre Karzinom der Leber. Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path., 1901, Bd. 30.
Herxheimer, Über einen Fall von Adenokarzinom der Leber. Zentralblatt für allg. Path. u. path. Anat., 1902, Bd. 13.
Fischer, Über Gallengangskarzinome, sowie über Adenome und primäre Krebse der Leberzellen. Dieses Archiv, 1903, Bd. 174.
Hoppeler, Über einen Fall von Adenoma hepatis. Inaug.-Dissertation. Zürich 1903.
M. B. Schmidt, Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena 1903.
Ribbert, Geschwulstlehre. Bonn 1904.
Adler, Über helle Zellen in der menschlichen Leber. Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path., 1904, Bd. 35.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. V.

Fig. 1. Leitz Obj. 7. Oc. 1. Fall 1. Partie aus einem großen Tumorknoten der Leber. Breite Zellbalken, getrennt durch schmale

Kapillaren mit deutlichem Endothel. Bei a ein kleines Lumen mit homogenem, grünlichem Inhalt (schwarz gezeichnet).

Fig. 2. Leitz Obj. 3. Oc. 1. Fall 2. Zwei Felder von Tumorgewebe, umgeben von cirrhotischem Gewebe. Der Bindegewebskapsel anliegend ein schmaler Saum von Tumorzellen (a). Im Zentrum papillenartige Tumorzellmassen.

Fig. 3. Leitz Obj. 7. Oc. 1. Fall 2. Tumorgewebe aus dem Zentrum eines Feldes. Zellbalken getrennt durch sehr weite Kapillaren. Bei a eine Riesenzelle.

Fig. 4. Leitz Obj. 7. Oc. 1. Fall 2. Papillenartige, quergeschnittene Tumorzellbalken mit deutlichem Endothelüberzug. Die leeren Räume stellen also Lumina von Blutkapillaren dar.

VIII.

Über die Entkapselung der Niere.

Von

Dr. Gotthold Herxheimer,

Prosektor am Städt. Krankenhaus in Wiesbaden,

und

Dr. J. Walker Hall,

Assistant Lecturer in Pathology in Manchester.

Hon. Pathologist to the Salford Royal Hospital.

Nachdem die Chirurgie in den verschiedensten Erkrankungen der Niere ein dankbares Feld gefunden, hat sie in den letzten Jahren auch die operative Behandlung der Nierenentzündung in ihren Kreis einbezogen, welche bis dahin ausschließlich Gebiet der internen Medizin gewesen war.

Es sind hier vor allem zwei Methoden vorgeschlagen worden:

1. Die Renipunktur bezw. ein Einschnitt in das Parenchym von Harrison schon im Jahre 1896.

2. Die Nierendekapsulation von Edebohls in verschiedenen Veröffentlichungen, deren älteste in das Jahr 1899 zurückreicht.

Es ist bezeichnend, daß der erste Versuch, operativ an die Nephritis heranzugehen, einer Reihe von Fehldiagnosen seinen Ursprung verdankt und somit auf Empirie

beruht. Harrison operierte nämlich bei mehreren Fällen in der Hoffnung, eine Eiterung oder einen Stein zu entfernen, fand solche nicht, sah aber nach der Operation, die in Niereninzision bestanden, Heilung auftreten. Er bezog letztere somit auf die Entspannung, die durch die Operation bewirkt werde und empfahl eine solche als operativen Eingriff bei Nephritis überhaupt.

Auch die zweite Operationsmethode verdankt ihren Ursprung der Empirie, nämlich der zufälligen Wahrnehmung Edebohls, daß in Fällen von Wandernieren, welche mit Nephritis kompliziert waren, auch letztere nach der Operation schwand. Er bezog diese Heilung oder Besserung der Nephritis auf die Entkapselung der Niere und schlug somit eine solche als rationelle Operation bei chronischer Nephritis vor. Edebohls glaubt, daß die Wirkung der Dekapsulation darin bestehe, daß einmal Zirkulationshindernisse durch sie beseitigt würden, andererseits aber vor allem sich neue Kollateralbahnen eröffneten, die zur besseren Blutversorgung der Niere und somit zu einer Beeinflussung des pathologischen Prozesses in günstigem Sinne führen müßten.

Diese Edebohlssche Operation steht nun seit ihrem Bekanntwerden im Vordergrunde des Interesses. Der amerikanische Autor selbst hat über 50 Fälle von chronischer Nephritis in dieser Art operiert. Bei 22 von diesen Fällen gibt er an befriedigende Besserung, bei 9 einen Heilerfolg erzielt zu haben. In seiner neuesten Publikation gibt er die Zahl seiner Operationen bis 1903 inklusive auf 72 an. Von diesen starben sieben Patienten kurz nachher, 22 später, von denen ein Teil auch gebessert worden sein soll. Von den noch lebenden 40 Patienten gibt Edebohlo an, 17 geheilt, 20 gebessert zu haben. Andere Autoren wie Elliot und Cabot, Tyson und Frazier usw. glaubten ebenfalls gute Erfolge gehabt zu haben. Auch Guiteras z. B. spricht sich zugunsten der Operation aus und zwar bei akuter, nicht bei chronischer Nephritis.

Andere Chirurgen, so Suker, berichten über ungünstige Resultate, und J. Israel ist von dieser Operationsmethode wieder völlig zurückgekommen. Im großen Ganzen kann man sagen, daß die Operation in Amerika viele Anhänger besitzt, daß aber

die Chirurgen Europas und speziell Deutschlands sich von dieser sehr zurückgehalten haben. So sprachen sich auf dem letzten Chirurgenkongreß alle Redner — Zondek. Bakes. Rosenstein, Stern, Kümmell — gegen die Operation aus.

Auch über die ältere, schon erwähnte, von Harrison inaugurierte Renipunktur und Inzision gehen die Ansichten noch weit auseinander. Außer Harrison legte z. B. auch J. Israel auf die hierbei auftretende Entspannung großes Gewicht, während Klemperer und Senator deren Bedeutung bezweifeln. Viele Autoren, so Pel und Lépine, bekennen sich als Gegner einer operativen Behandlung der Nephritis. Die Literatur über diesen ganzen Gegenstand ist gut zusammengestellt in der Straßburger Dissertation von Rumpler. Hier genügen diese wenigen Hinweise.

Es ist leicht zu verstehen. daß ein sicheres Urteil über diese Frage sich schwer fällen läßt. Einmal basiert die Beurteilung des Erfolges der Operation auf der angenommenen Diagnose und diese mag nicht immer völlig gestimmt haben: sodann ist es schwer, zu wissen, ob gar manche Nephritis nicht auch ohne die Operation in das Stadium der Heilung oder Besserung getreten wäre. so daß die Operation also zwar nicht geschadet aber auch nichts genützt hätte. Auf die Überraschungen, die gerade bei Nephritis auch ohne operativen Eingriff häufig vorkommen, macht z. B. Naunyn aufmerksam. Auch lassen die veröffentlichten Krankengeschichten, wie mit Recht vermerkt wurde, es zum Teil an Genauigkeit fehlen.

So läßt sich denn über die Edebohlssche Operation heute absolut kein abschließendes Urteil fällen. Erst weit größere Zahlen, erst viel größere Zeiträume, die nach der Operation verstrichen, können hier entscheiden. Oder vielleicht wird auch hier wie bei anderen Operationen der eine Chirurg über Erfolge, der andere über Mißerfolge berichten und sich so ein abschließendes Urteil nicht fällen lassen.

So lag denn bei der Wichtigkeit des Gebietes ein anderer Weg nahe, welcher, wenn auch nicht so ganz einwandsfrei. schneller ein gewisses Urteil erlaubte — das Tierexperiment. Zu dem praktischen Interesse kam hier das theoretische, ob der von Edebohls angenommene und zur Begründung seiner

Operation angeführte Kollaterallkreislauf wirklich in diesem Maße eintritt.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, entschlossen wir uns, entsprechende Versuche an Kaninchen in größerem Umfange anzustellen.

Es handelte sich darum, zunächst an normalen Tieren festzustellen:

1. Bildet sich und wann bildet sich die Kapsel neu, und in welcher Art?

2. Treten hierbei Blutgefäße in großer Zahl vom umgebenden Gewebe in die Niere?

Eine nicht unwichtige Nebenfrage war:

3. Wie vertragen die Tiere die Dekapsulation?

Sodann mußten dieselben Punkte — und das war der wichtigere Teil unserer Untersuchungen — an nephritischen Tieren untersucht werden. Hier kam dann noch als wichtigster Punkt in Betracht:

4. Verlief die Nierenveränderung bei dekapsulierten Tieren anders oder schneller als bei normalen?

a) anatomisch,

b) klinisch.

Als Tiere wählten wir ausschließlich Kaninchen.

Eine schwierige Frage war, wie die Tiere nephritisch machen? Edebohls hatte ursprünglich die Operation für chronische Nephritis angegeben, später wurde sie auch für die acute empfohlen. Auf Erzeugung einer chronischen Nephritis beim Tier mußten wir verzichten, da eine solche einwandsfrei nicht zu erreichen ist. Eine der sogenannten akuten Nephritis einigermaßen entsprechende Nierenveränderung läßt sich mit den verschiedensten Giftstoffen erzeugen, sei es mit bakteriellen Toxinen oder mit chemischen Stoffen, unter letzteren vor allem mit Chromaten. Wir wählten zu unseren Versuchen das neutrale Ammoniumchromat und folgten hierbei Burmeister,[1]) welcher die akuten Veränderungen der Niere nach Vergiftung mit diesem Chromat genau studiert hat. Wir wollen betonen, daß wir die Ausdrücke Nephritis, nephritisch anwenden werden, obwohl sie anatomisch nicht ganz richtig sind (s. später).

[1]) Dieses Archiv Bd. 137.

Als wir unsere Versuche begannen, waren uns andere experimentelle Arbeiten über diesen Gegenstand noch nicht bekannt, doch fanden wir bald die Angaben über entsprechende Experimente in den Arbeiten von Claude et Balthazzard. Albarran et Bernard und ferner von Emerson sowie auch von Jaboulay. Erst nachdem unsere Experimente schon sehr weit fortgeschritten waren, erschienen die entsprechenden Mitteilungen von Johnson, Wildbolz, Fabris und ferner das deutsche Referat über die Veröffentlichung von Boncz-Osmolowsky sowie ganz neuerdings die Arbeiten von Ehrhardt. Thelemann und van Cott. Alle diese Arbeiter experimentierten aber nur an normalen Tieren — Hunden, Kaninchen, Katzen. Im Gegensatz hierzu legten wir bei unseren Experimenten gerade den Hauptnachdruck auf Operationen an vorher veränderten Nieren. Aus äußeren Gründen und vor allem durch die große Zahl unserer Experimente zogen diese und die Veröffentlichung sich hinaus; aber sie waren bereits abgeschlossen und in einem englischen Vortrag mitgeteilt, als uns erst zwei neue Arbeiten, welche das gleiche Thema behandeln und teilweise wenigstens auch künstlich nephritisch gemachte Tiere in den Kreis ihrer Experimente zogen — es waren dies die Arbeiten von Stursberg und Asakura — zuerst in einem Referate in der Münchener medizinischen Wochenschrift vor Augen kamen. Ferner erhielten wir erst dann Kenntnis von den auch z. T. hierher gehörenden Arbeiten von Anzilotti sowie Ferrarini. Wir glauben, daß unsere Untersuchungen dadurch nicht entwertet sind, da sie sich einmal auf ein weit größeres Material als alle anderen einschlägigen Mitteilungen stützen, zum Teil zu anderen Resultaten führten und auch die Versuchsbedingungen nicht ganz die gleichen waren.

Wir kommen auf eine Zusammenstellung dieser hierhin gehörenden Experimente zurück und gehen jetzt zu unseren eigenen über.

Zur Injektion wurde, wie bereits erwähnt, neutrales Chromammonium verwandt und zwar stellte sich nach einigen Versuchen, in denen die Dosis für unsere Zwecke offenbar zu stark war, 0,5—0,75 ccm einer 2,5 proc. Lösung als geeignet heraus.

Im allgemeinen wurde die Operation einige Tage nach der Injektion ausgeführt; in einigen Fällen wurde der umgekehrte Weg eingeschlagen. Über alles dies geben die Tabellen genaueren Aufschluß.

Die Operation wurde — mit Ausnahme einiger weniger Male. wo Laparotomie gemacht und von vorne beiderseits dekapsuliert wurde — folgendermaßen ausgeführt: Es wurde am lateralen Rand des M. Erector Trunci eingeschnitten. die Niere durchgefühlt. sodann zur Wunde herausgezogen. Sie wurde dann. soweit es stumpf ging. aus ihrer Umgebung gelöst. Sodann wurde mit einer Pinzette an einer oder mehreren Stellen die Kapsel möglichst unter Schonung der Niere selbst ergriffen und zurückgezogen. Diese gelöste Kapsel wurde entweder ganz abgelöst oder bis zum Hilus zurückgezogen und dann nach der anderen Seite zurückgeklappt. Die Operation ward unter Narkose ausgeführt. Die meisten Tiere wurden in der beschriebenen Weise doppelseitig operiert (siehe Tabelle 1 und 2). einige nur einseitig und dann stets auf der rechten Seite.

Übersicht I.

Dekapsulierte normale Tiere.

Tier 1.

Die rechte Niere dekapsuliert. Das Tier lebt drei Tage (getötet). Im Urin nie Albumen. Bei der Sektion findet sich die Niere mit der Leber fest verklebt. Die Niere selbst zeigt keine Veränderungen. Mikroskopisch finden sich auch solche nicht, im speziellen keine Epithelnekrosen. Auch findet sich kein erhöhter Fettgehalt der Niere. Beide Nieren bieten mikroskopisch durchaus das gleiche Bild.

Tier 2.

Die rechte Niere dekapsuliert. Das Tier lebt drei Tage (stirbt). Im Urin nie Albumen. Bei der Sektion findet sich die rechte Niere fest mit der Umgebung verklebt: die Membrana propria erscheint ganz unregelmäßig an einigen Stellen noch erhalten, an anderen entfernt. In der Niere selbst einige keilförmige Blutungen. Linke Niere ohne Besonderheiten. Mikroskopisch findet sich die Kapsel rechts ebenfalls an einigen Stellen erhalten, im größten Umfange der Niere aber völlig entfernt: es liegt hier Blut auf der freien Nierenoberfläche und dringt auch in der oben beschriebenen Art in das Nierenparenchym (Rinde) ein. In diesem Gebiete finden sich nekrotische Harnkanälchen, welche keine Kerne aufweisen.[1] Die übrige rechte Niere zeigt keine Abweichung von der linken bezw. von der Norm.

Tier 3.

Rechte Niere dekapsuliert. Dieses Tier lebt neun Tage. Im Urin nie Albumen. Die Kapsel der betreffenden Niere zeigt bei der Sektion ein ganz unregelmäßiges Bild. Stellenweise ist sie sehr dünn, stellenweise sehr dick und weiß. Die Niere ist besonders in ihrem hinteren Abschnitte fest mit der Umgebung verbunden.

Mikroskopisch findet sich eine dicke Kapsel, welche an mehreren Stellen mehr Blutgehalt und ferner viele Zellen mit länglichen Kernen aufweist. An einer Stelle geht Bindegewebe mit Blut durchsetzt in die Niere ein Stück weit hinein. Hier sind die Harnkanälchen nekrotisch und die geraden abführenden Harnkanälchen enthalten einige große längliche Zylinder.

Tier 4.

Rechte Niere dekapsuliert. Das Tier wird nach zehn Tagen getötet. Im Urin nie Albumen.

Bei der Sektion hingen Leber und Niere fest zusammen. Die Kapsel ist stellenweise sehr weiß und verdickt.

Mikroskopisch findet sich ebenfalls eine dickere Kapsel, welche an einigen Stellen eine größere Zahl von Rundzellen aufweist und ziemlich zahlreiche Gefäße enthält. An einer Stelle zieht ein Bindegewebsstreifen von der oben beschriebenen Form in die Nierenrinde.

Tier 5.

Beiderseits dekapsuliert. Das Tier stirbt nach 20 Tagen infolge von Vereiterung der Nierenumgebung. Im Urin nie Albumen. Bei der Sektion findet sich um die Nieren besonders rechts etwas Eiter.

Die Kapseln sind im übrigen beiderseits dick, weiß, ziemlich fest mit der Umgebung verwachsen, aber unregelmäßig.

Mikroskopisch findet sich ebenfalls eine sehr dicke derbe Kapsel mit wenig Kernen und ziemlich zahlreichen Gefäßen. An einer Stelle dringt Bindegewebe in die Tiefe. Dazwischen liegen atrophische Harnkanälchen.

Tier 6.

Rechte Niere dekapsuliert. Das Tier wird nach 20 Tagen getötet. Im Urin nie Albumen. Bei der Sektion findet sich die rechte Niere mit der Umgebung fest verwachsen, besonders an der Rückseite zum Teil strangförmig. Die Kapsel dick, weiß, aber unregelmäßig. Am unteren Pol finden sich fetzige Bindegewebsmassen, wohl die abgezogene alte, nicht exstirpierte, sondern zurückgeklappte Capsula propria.

Mikroskopisch findet sich dasselbe wie bisher.

Tier 7.

Beiderseits dekapsuliert. Das Tier lebt 23 Tage. Im Urin nie Albumen. Bei der Sektion findet sich beiderseits eine dicke, weiße, unregelmäßige Kapsel.

Sie hängt außen mit der Muskulatur direkt zusammen und diese ist mit Bindegewebe durchsetzt.

Mikroskopisch sieht die neue Kapsel wie bisher beschrieben aus.

Tier 8.

Beiderseits dekapsuliert. Das Tier nach 27 Tagen getötet. Im Urin nie Albumen. Bei der Sektion findet sich die Kapsel beiderseits dick, unregelmäßig, weiß, mit der Umgebung, rechts mit der Leber verwachsen.

Mikroskopisch das gleiche. An einer Stelle ein Bindegewebsstreifen in der Rinde.

Überblicken wir diese kurzen Berichte, so sehen wir, daß die Tiere im ganzen die Operation gut überstanden, sowohl die einseitige, welche fünfmal ausgeführt wurde, wie auch die dreimal vorgenommene doppelseitige. Im Urin fand sich niemals Eiweiß.

Mikroskopisch zeigte sich, daß sich bald eine neue Capsula propria wieder herstellt. Schon nach 9 Tagen erscheint diese unregelmäßig, zum Teil dicker als die alte. Nach 20 Tagen ist sie sehr viel dicker und derber, besonders stellenweise, und somit unregelmäßiger als die alte. Sie erscheint infolgedessen makroskopisch undurchsichtiger, weißer. Daß es sich hier sicher um eine neugebildete Kapsel, nicht etwa um unabgezogene Reste der alten handelt, läßt sich an den Resten von Blutungen unter der Kapsel in früheren Stadien erkennen. In den allerersten Tagen fand sich Blut frei auf der von ihrer Kapsel entblößten Niere. Noch zwei Anhaltspunkte sind es, welche uns, wenn sie auch in den kurzen Protokollen nicht besonders bemerkt sind, hier wie im folgenden als Anhaltspunkte für die Lokalisation dienen konnten, einmal braunes Pigment, Reste alter Blutungen, und sodann Haare, welche offenbar während der Operation an die betreffenden Stellen, wo sie sich später fanden, gelangt waren. War dies Vorkommnis auch wenig angenehm von einem chirurgischen und speziell aseptischen Standpunkt aus — und mögen die wenigen vorgekommenen Eiterungen hiermit zusammenhängen, so waren uns die Haare doch willkommen als Wegweiser, daß diese Stellen bei der Operation sicher freigelegen. Um die Haare fanden sich häufig Riesenzellen mit randständigen Kernen. Diese Haare fanden sich oft an der Grenze zwischen Nierenoberfläche und der dicken Kapsel, als Beweis, daß diese sicher neugebildet ist. Über die Art der Kapselneubildung soll später berichtet werden.

Die beschriebenen, zuerst Blut aufweisenden und aus nekrotischen Harnkanälchen bestehenden Stellen in der Nierenrinde selbst, welche dann später in Bindegewebe, welches mit der Capsula propria zusammenhing und atrophische Harnkanälchen enthielt, übergingen, sind offenbar auf die beim Abziehen der Kapsel mit der Pinzette verursachten kleinen Verletzungen zu beziehen. Zunächst tritt hier eine Blutung auf. Die Harnkanälchen nekrotisieren. Diese Stellen werden später organisiert und so findet sich dann eine Narbe mit atrophischen Kanälchen.

Das Wichtigste nun von dem mikroskopischen Ergebnis dieser Versuche ist folgendes:

Die neugebildete Kapsel weist mäßig viele aber nur kleine Gefäße auf. Nirgends aber ließ sich ein zahlreiches Eindringen dieser in die Niere oder irgendwie ein Zusammenhang dieser Kapselarterien mit den Nierenarterien in irgendwie umfangreicherem Maße feststellen. In sämtlichen Fällen wurden sehr zahlreiche Schnitte und in einem Falle Serienschnitte durch größere Strecken angefertigt; stets fand sich obiges bestätigt.

Übersicht II.

Es wurden mit Chromalaun injiziert und zum Teil dann operiert, zum Teil als Kontrolle gehalten folgende Tiere:

Gruppe 1.

Sieben Tiere erhalten 0,5 ccm einer 5 proz. Lösung von neutralem Chromammonium.

Tier 1. † nach 36 Stunden, sehr viel Albumen.
Tier 2. † nach 36 Stunden, 4 $^0/_{00}$ Albumen.
Tier 3. † nach 72 Stunden, 4½ $^0/_{00}$ Albumen.
Drei Tage darauf werden die übrigen vier Tiere operiert.
Tier 4. † in Operation, 1 $^0/_{00}$ Albumen.
Tier 5. Rechts dekapsuliert, † nach 48 Stunden, viel Albumen.
Tier 6. Beiderseits dekapsuliert, † nach 24 Stunden, viel Albumen.
Tier 7. Beiderseits dekapsuliert, † nach 24 Stunden, 4 $^0/_{00}$ Albumen.

Gruppe 2.

Neun Tiere erhalten 0,75 ccm einer 2,5 proz. Lösung von neutralem Chromammonium. (Folge geringer Eiweißgehalt.) Und vier Tage darauf 0,5 ccm einer 2,5 proz. Lösung.

Tier 1. † nach zwei Tagen, 1 $^{0}/_{00}$ Albumen.

Drei Tage darauf wurden von den übrigen acht Tieren sechs operiert, zwei als Kontrolle erhalten.

Tier 2. † in Operation, 1 $^{0}/_{00}$ Albumen.

Tier 3. Rechte Niere dekapsuliert, enthält nur schwach Eiweiß, ist elf Tage p. o. eiweißfrei, wird 14 Tage p. o. getötet.

Tier 4. Rechte Niere dekapsuliert, enthält ebenfalls nur schwach Eiweiß, stirbt aber acht Tage p. o. infolge einer Vereiterung.

Tier 5. Rechte Niere dekapsuliert. † 1 Tag p. o. Albumengehalt nicht feststellbar.

Tier 6. Beiderseits dekapsuliert. Ebenso.

Tier 7. Beiderseits dekapsuliert, enthält $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen, sodann 1/4 $^{0}/_{00}$, ist elf Tage p. o. eiweißfrei, wird 14 Tage p. o. getötet.

Tier 8. Nicht operiert, enthält wenig Eiweiß, am gleichen Tage wie Tier 3 und 8 eiweißfrei und getötet.

Tier 9. Nicht operiert, etwas Albumen, † zehn Tage p. o., noch nicht ganz eiweißfrei.

Gruppe 3.

Acht Tiere erhalten 0,75 einer 2,5 proz. Lösung von neutralem Chromammonium.

Tier 1. † nach drei Tagen, 1 $^{0}/_{00}$ Albumen.

Alle anderen Tiere enthalten drei Tage nach der Injektion $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen. Von ihnen werden sechs Tiere operiert, eins zur Kontrolle erhalten.

Tier 2. † in der Narkose.

Tier 3. Rechts dekapsuliert, enthält $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Alumen, dann $\frac{1}{4}$ $^{0}/_{00}$, ist 16 Tage p. o. eiweißfrei, wird 25 Tage p. o. getötet.

Tier 4. Beiderseits dekapsuliert, enthält 1 $^{0}/_{00}$ Albumen, † nach sechs Tagen.

Tier 5. Beiderseits dekapsuliert, enthält $\frac{3}{4}$ $^{0}/_{00}$ Albumen, später 1/2 $^{0}/_{00}$, † zehn Tage p. o.

Tier 6. Beiderseits dekapsuliert, enthält $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen, später $\frac{1}{4}$ $^{0}/_{00}$, ist 16 Tage p. o. eiweiöfrei, wird 25 Tage p. o. getötet.

Tier 7. Beiderseits operiert, enthält $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen, später $\frac{1}{4}$ $^{0}/_{00}$ 16 Tage p. o. eiweißfrei, 19 Tage p. o. getötet.

Tier 8. Nicht operiert, enthält 1 $^{0}/_{00}$ Eiweiß, † nach sechs Tagen.

Gruppe 4.

Acht Tiere erhalten 0,75 einer 2,5 proz. Lösung von neutralem Chromammonium.

Fünf Tiere werden drei Tage nach der Injektion operiert, drei zur Kontrolle erhalten.

Tier 1. Beiderseits operiert, † nach zwei Tagen, 1 $^{0}/_{00}$ Albumen.

Tier 2. Beiderseits operiert, † nach zwei Tagen, 1 $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen.

Tier 3. Beiderseits operiert, enthält $\frac{3}{4}$ $^{0}/_{00}$ Albumen, später $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$, ist nach 18 Tagen eiweißfrei. 20 Tage p. o. getötet.

Tier 4. Rechts dekapsuliert, † nach 4 Tagen, 1¼ ‰ Albumen.

Tier 5. Rechts dekapsuliert, enthält 1 ‰ Albumen, später ¾ ‰, ½ und ¼ ‰. Nach 18 Tagen eiweißfrei, 20 Tage p. o. getötet.

Tier 6. Nicht operiert, enthält 4 ‰ Albumen, dann 8 ‰. † nach zwei Tagen.

Tier 7. Nicht operiert, † nach drei Tagen, 1 ‰ Albumen.

Tier 8. Nicht operiert, enthält 1 ‰ Albumen, später ¾, ½, ¼ ‰, eiweißfrei nach 18 Tagen, getötet nach 20 Tagen (d. h. nach der Operation der anderen Tiere).

Gruppe 5.

Sieben Tiere erhalten 0,75 einer 2,5 proz. Lösung von neutralem Chromammonium.

Fünf Tiere waren drei Tage zuvor operiert worden, zwei unoperierte dienen zur Kontrole.

Tier 1. Beiderseits dekapsuliert, enthält 1½, dann 1 ‰ Albumen. Wird sechs Tage nach der Injektion (neun Tage p. o.) getötet, enthält noch 1 ‰ Albumen.

Tier 2. Beiderseits dekapsuliert, enthält 1½. 1, ½ ‰ Albumen, ist am 13. Tage eiweißfrei, wird an diesem Tage getötet.

Tier 3. Doppelseitig dekapsuliert, enthält ½, ¾, ½, ¼ ‰ Albumen, wird nach acht Tagen getötet.

Tier 4. Rechts dekapsuliert, enthält ¼, ¾, ½ ‰ Albumen, wird nach sechs Tagen getötet.

Tier 5. Rechts dekapsuliert, enthält ½, 1, 1¼ ‰ Albumen, † nach sechs Tagen.

Tier 6. Nicht operiert, enthält 1, ¾, ‰ Albumen, wird nach sechs Tagen getötet.

Tier 7. Nicht operiert. Enthält 2 ‰ Albumen, † nach 4 Tagen.

Diese Tabelle gibt eine allgemeine Übersicht über die mit Chrom nephritisch gemachten und dann operierten Tiere, sowie über die zur Kontrolle nicht operierten nephritischen Kaninchen. Sie sind gruppenweise zusammengestellt, so wie die Operationen bezw. Injektionen vorgenommen wurden. Im ganzen sind es 39 Tiere, von welchen 26 Tiere injiziert und operiert, 13 Tiere nur injiziert wurden. Von den operierten wurden, wenn wir von den drei in Operation gestorbenen absehen, an 14 Kaninchen die beiderseitige, an neun die einseitige und zwar dann stets rechtsseitige Entkapselung der Niere in der oben beschriebenen Art und Weise vorgenommen. Wir wollen hier kurz bemerken, daß noch drei Tiere nur injiziert wurden und kurz darauf starben, deren Befund aber nicht in diese Tabelle aufgenommen wurde, weil sie teils etwas andere

Dosen des Chromammoniums erhielten und somit zum Vergleich nicht geeignet schienen, teils auch zu sonstigen Versuchen verwandt worden waren. Nur injizierte Tiere standen sonach 19 zur Verfügung (obige in Operation gestorbene eingerechnet) und im ganzen wurden, wenn wir die nur operierten nicht injizierten Kaninchen (Tabelle 1) dazu zählen, 50 Tiere verwandt.

Welche Schlüsse können nun aus Übersicht II gezogen werden?

Wir sehen zunächst, daß die erstverwandte Dosis von 0,5 ccm einer 5 proz. Lösung des Chromsalzes zu hoch gegriffen war, da sämtliche Tiere in wenigen Tagen starben. Die später eingehaltene Dosierung, 0,75 ccm einer 2,5 proz. Lösung, entsprach dagegen unseren Wünschen vollkommen. Einerseits rief sie starke Veränderungen der Niere hervor, kenntlich klinisch an dem Eiweißgehalt, welcher zum größten Teil mittels des Esbachschen Reagens auch quantitativ nachgewiesen wurde, sowie ferner an Zylindern, auf welche öfters gesucht und welche stets gefunden wurden. Diesen klinischen Erscheinungen einer Nierenaffektion infolge der Chromvergiftung entsprachen die anatomischen Befunde (siehe später). Andererseits war diese Nierenaffektion nicht so stark, daß nicht der größte Teil der Tiere die nächsten Tage überlebte und so operiert werden konnte. Es fällt dabei in die Augen, daß dieselbe Dosis des Giftes einen ganz verschieden hochgradigen Eiweißgehalt der verschiedenen Kaninchen hervorrief.

Der Eiweißgehalt der Tiere nahm in den ersten Tagen steigend zu, bei den überlebenden Tieren aber dann allmählich wieder ab. Der höchste Gehalt betrug bei mehreren Tieren der ersten Gruppe (hohe Chromammoniumdosis) 4 ‰, bei den übrigen Tieren einmal bis 8 ‰, zweimal bis 2 ‰, sonst höchstens 1—1 ½ ‰. Unter einem Gehalt von 1 ‰ ist nur eines der Tiere gestorben, bei einem solchen aber eine Reihe derselben. Diejenigen, welche dies Stadium überstehen, zeigen dann abnehmenden Eiweißgehalt und sind in 2—3 Wochen völlig eiweißfrei.

Was nun die Dekapsulation dieser nephritischen Tiere betrifft, so ist zunächst hervorzuheben, daß sie gut vertragen

wird. Allerdings starben 3 Tiere in der Operation, es ist dies aber wohl auf die schon an und für sich bei Kaninchen schwierige Narkose, welche bei uns aus äußeren Gründen noch erschwert war, zu beziehen. Ob diese durch Nierenaffektion geschwächten Tiere leichter in der Narkose sterben als gesunde, können wir nicht mit Bestimmtheit sagen; doch schien es uns so bei den Experimenten. Im übrigen vertrugen die Tiere die Operation ebensogut wie die nicht vorher nephritisch gemachten. Zwar stieg einige Male der Eiweißgehalt noch nach der Operation, doch war dies auch bei nicht operierten Kontrolltieren der Fall, und so ist derselbe auf den noch im Aufsteigen begriffenen nephritischen Prozeß, nicht etwa auf eine Schädigung der Nieren durch die Operation zu beziehen. —

Die bei weitem wichtigste Frage ist nun die: Wurde der nephritische Prozeß durch die Operation irgendwie aufgehalten? Es läßt sich dies auf Grund obiger Tabelle natürlich nur gewissermaßen klinisch beurteilen, der anatomische Teil folgt noch.

Die Gruppe 1 zeigt, daß bei einer so hohen Giftdosis, wie sie hier verwandt wurde, die Operation sicherlich nichts nutzt, denn alle Tiere erlagen nach höchstens 72 Stunden p. o.; sie läßt Vergleiche zwischen operierten und nicht operierten Tieren nicht zu.

Dies tun aber die übrigen Gruppen. In der Gruppe 2 sind sieben Tiere vergleichsfähig. Von den operierten (doppelseitig und rechtsseitig operierte zeigen dabei keinen Unterschied) überleben drei Tiere (wenn ich das später wohl an Eiterung gestorbene Tier als überlebend mitzähle), zwei starben einen Tag p. o. Von den beiden Kontrolltieren überlebt das eine, das andere stirbt zwar, aber erst nach zehn Tagen und schon fast eiweißfrei.

In der Gruppe 3 sind sechs Tiere in derselben Weise vergleichbar. Drei Tiere überleben, zwei sterben. Das einzige Kontrolltier stirbt nach sechs Tagen.

In der Gruppe 4 handelt es sich um acht Tiere. Von den fünf operierten Tieren starben drei in den nächsten Tagen, zwei überlebten. Diese Tiere verteilen sich ziemlich gleichmäßig auf die doppelseitig (2 : 1) und die einseitig (1 : 1) operierten Tiere. Von den beiden Kontrolltieren stirbt das eine, überlebt das andere.

Die Gruppe 5 zeigt je ein operiertes und ein Kontrolltier, welches stirbt. Die andern Tiere — mit Ausnahme eines operierten, das überlebt — werden getötet, während sie noch Eiweiß enthalten. Hierbei enthalten von den operierten Tieren das erste nach neun Tagen noch 1 ‰, das zweite 1/2 ‰ nach sechs Tagen, das dritte 1/4 ‰ nach acht Tagen, das Kontrolltier dagen 3/4 ‰ nach sechs Tagen, so daß also auch in dieser Gruppe kein wesentlicher Unterschied zutage tritt, weder zwischen den operierten und nicht operierten, noch zwischen den doppelseitig und einseitig operierten Tieren.

Überschauen wir nun diese Zusammenstellung, so zeigt sich im wesentlichen kein Erfolg der Operation für den Ausgang der Erkrankung in Tod oder Gesundung.

Der etwas höhere Prozentsatz überlebender Tiere unter den operierten ist so minimal, daß er im Bereich des Zufälligen liegt und durchaus nicht zugunsten der Operation spricht.

Auch zeigten die doppelseitig und einseitig operierten Tiere hierbei keinerlei Unterschied, vielmehr entsprechen sich die Zahlen ziemlich genau.

Wenn nun auch nicht auf den endgültigen Ausgang, so könnte doch die Operation auf den Eiweißgehalt bezw. auf die Schnelligkeit des Abfalles desselben einen günstigen Einfluß ausüben. Aber hier verläßt uns die Operation erst recht. Der höchste Eiweißgehalt erreicht bei den operierten Tieren im wesentlichen dieselben Zahlen wie bei den nicht operierten, der Abfall geht in etwa denselben Zwischenräumen vor sich. Der Zeitpunkt aber, wo der Urin wieder völlig eiweißfrei ist,

Übersicht

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
Tier 1	injiziert	viel E.	1 ‰	b. o. 1 ‰	1 ‰	†
Tier 2	„	—	3/4 ‰	b. o. —	1 1/2 ‰	†
Tier 3	„	E.	E.	b. o. 3/4 ‰	3/4 ‰	3/4 ‰
Tier 4	„	viel E.	1/2 ‰	r. o. —	1 ‰	—
Tier 5	„	E.	—	r. o. 1 ‰	—	1 ‰
Tier 6	„	viel E.	4 ‰	n. o. 4 ‰	8 ‰	†
Tier 7	„	mäßig viel E.	—	n. o. —	—	—
Tier 8	„	mäßig viel E.	1/2 ‰	n. o. 1 ‰	3/4 ‰	1/2 ‰

b. o. = beiderseits operiert, r. o. = rechts operiert.

liegt in den einzelnen Gruppen bei den operierten und nicht operierten Tieren fast stets am selben Tag und umfaßt für sämtliche Tiere überhaupt, wie schon erwähnt, nur einen Zeitraum von der zweiten bis zur dritten Woche post injectionem. Um den Eiweißgehalt für jeden Tag genauer anzugeben und zu zeigen, daß hier operierte und nicht operierte Tiere keinen Unterschied aufweisen, will ich dies für eine Gruppe wenigstens (Gruppe 4) tabellarisch zusammenstellen.

Hierzu diene die untenstehende Tabelle.

Man sieht aus dieser, daß die Operation auf den Eiweißabfall keinen Einfluß ausübte.

In der Gruppe 5 liegen die Verhältnisse insofern anders, als wir hier zuerst operierten und dann erst einen Teil der Tiere mit Chrom vergifteten. Es zeigte sich nun, daß die dekapsulierten Tiere die Injektion nicht besser und nicht schlechter vertragen, als bis dahin normale. Den tatsächlichen Verhältnissen entspricht ja dieser Modus nicht, da dort natürlich die Nephritis das zuerst Auftretende, die Operation erst die Folge ist.

Erwähnen möchte ich noch, daß auch in der Lebendigkeit etc. der Tiere zwischen den operierten und nicht operierten nach einiger Zeit kein Unterschied wahrzunehmen war.

Fassen wir alles dies zusammen, so finden wir, daß bei künstlich nephritisch gemachten Tieren die Dekapsulation, so weit sich dies bisher beurteilen läßt, keine Besserung herbeiführt.

Von den oben aufgestellten Fragen wäre dies die Beantwortung von:

Frage 3: Wie vertragen die Tiere die Dekapsulation?

III.

7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag	12. Tag	13. Tag	14. Tag
—	$\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ ‰	gut $\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰
1 ‰	$1\frac{1}{4}$ ‰ †						
—	$\frac{3}{4}$ ‰	gut $\frac{1}{2}$ ‰	gut $\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ ‰	gut $\frac{1}{4}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰
1 ‰ †							
$\frac{3}{4}$ ‰	$\frac{3}{4}$—$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰	$\frac{1}{4}$ ‰

n. o. = nicht operiert, E. = Eiweiß.

Diese ließe sich hier bei den injicierten Tieren wie schon vorher bei den normalen dahin beantworten, daß sie eine besondere Gefahr für die Tiere nicht zu bieten scheint.

und von Frage 4: Verlief die Nierenveränderung bei dekapsulierten Tieren anders oder schneller als bei normalen und zwar b) klinisch?

Worauf mit Nein zu antworten wäre.

Wir kommen somit zur anatomischen Betrachtung der Nieren, welche von diesen mit Chromammonium injicierten und dekapsulierten Tieren (bezw. von den zur Kontrolle nur injicierten Tieren) stammen.

Übersicht IV.

Injicierte Kaninchen.

Wir stellen zunächst die nur injicierten, dann die injicierten und operierten Tiere zusammen und zwar nummerieren wir sie der einfacheren Übersicht wegen fortlaufend ohne Rücksicht auf ihre Zugehörigkeit zu den vorher besprochenen Gruppen.

Wir geben die Beschreibungen nur ganz kurz, da sich stets dasselbe wiederholte.

Nur mit Chromammonium injicierte Tiere.

Tier 1. Sehr viel Albumen. Die Nieren zeigten makroskopisch ebenso wie die meisten folgenden im ganzen ein nicht allzu sehr verändertes Bild. Die Nieren waren groß, wie gequollen, die Kapseln sehr gespannt. Auf dem Durchschnitt fiel die trübe graue Farbe auf, wenigstens stellenweise. Besonders gelbe oder dunkelrote Farbe herrschte nirgends vor.

Mikroskopisch fand sich starke und ausgedehnte Nekrose der Epithelien der Harnkanälchen und zwar besonders der gewundenen. Diese — naturgemäß vor allem in der Rinde gelegenen — Veränderungen traten teils in Form deutlicher Herde, teils mehr diffus auf. Die nekrotischen Zellen zeigten noch ihre Konturen, aber das Protoplasma war wie hyalin, zum Teil auch wie zerfressen aussehend. Zellkerne ließen sich nicht nachweisen, ebensowenig die Grenzen zwischen den einzelnen Zellen. Diese bildeten vielmehr eine zusammenhängende Masse, welche noch die Form des mit einem Lumen versehenen Kanälchens darbot; teilweise aber waren derartige nekrotische Massen auch losgelöst und lagen frei anscheinend im früheren Lumen. Andere Harnkanälchen auch in der Rinde, ganz besonders aber die geraden Harnkanälchen des Markes und die Sammelröhrchen weisen unzählige hyaline Zylinder auf. Es besteht ausgesprochene Hyperämie. Die Gefäße selbst, das interstitielle Gewebe, die

Kapsel, zeigen keinerlei Besonderheiten. Nirgends bestehen Ansammlungen von Rundzellen. Erhöhter Fettgehalt fand sich nicht.

Da dies Tier besonders viel Albumen gehabt hatte, waren auch die Veränderungen sehr ausgesprochen. Dieselben fanden sich aber im wesentlichen, wenn auch oft geringeren Grades, auch bei den folgenden Tieren — soweit überhaupt welche vorhanden waren — stets wieder. Ich beschreibe sie daher nicht im einzelnen, sondern nur mit einigen Stichwörtern und gebe gleichzeitig den Albumengehalt zur Zeit des Todes an.

Tier 2. $4\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Sehr viel Zellnekrosen etc. Ausgesprochene Hyperämie.

Tier 3. $4\frac{1}{2}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Ebenso.

Tier 4. $\frac{3}{4}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Präparate verloren gegangen.

Tier 5. Etwas Eiweiß, ebenso.

Tier 6. $1\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Einige Zellnekrosen, Zylinder und mäßige Hyperämie.

Tier 7. $\frac{1}{2}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen, ebenso.

Tier 8. $8\,{}^{0}/_{00}$ Albumen, sehr starke und ausgedehnte Zellnekrosen in der Rinde. Zylinder in den Harnkanälchen der Rinde und in ungeheuren Mengen in den geraden Harnkanälchen. Ziemlich starke Hyperämie.

Tier 9. $\frac{3}{4}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Geringe Zellnekrosen und Hyperämie.

Tier 10. $\frac{1}{2}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Geringe Zellnekrosen und einige wenige Zylinder. Hyperämie.

Tier 11. Etwas Eiweiß. Ganz geringe Zellnekrosen in der Rinde, ziemlich viele Zylinder im Mark.

Tier 12. $1\,{}^{0}/_{00}$ Albumen, ziemlich starke Nekrose und Zylinder.

Tier 13. $2\,{}^{0}/_{00}$ Albumen, starke Zellnekrosen, zahlreiche Zylinder, ziemlich ausgesprochene Hyperämie.

Tier 14. $\frac{3}{4}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen. Sehr geringe Nekrosen und Zylinder.

Tier 15. $\frac{1}{2}\,{}^{0}/_{00}$ Albumen, ebenso

Tier 16. Fast kein Albumen, keine Veränderungen.

Tier 17. Wenig Eiweiß, keine Veränderungen.

Tier 18. Wenig Eiweiß, keine Veränderungen.

Tier 19. Wenig Eiweiß, keine Veränderungen.

Es handelt sich, soweit Veränderungen vorhanden, um das typische Bild der Nierendegeneration, wie es — im großen Ganzen das gleiche — bei allen auf die Nieren wirkenden Vergiftungen zunächst auftritt und auch ein Vorstadium der menschlichen eigentlichen Nephritis darstellt. Betont werden soll nur, daß wir im Gegensatz zu den meisten Vergiftungen in unseren Nieren — so weit darauf untersucht wurde — keinen erhöhten Gehalt der Zellen an Fett feststellen konnten. Die geringen Fettröpfchen besonders der Sammelröhrchen entsprechen durch-

aus der Norm, wie sie z. B. Beneke[1]) und Fischer[2]) feststellen konnten. Ferner sei hier betont, daß sich nirgends Veränderungen des Interstitiums fanden, nirgends Ansammlungen von Rundzellen zu sehen waren. Es handelt sich somit der auch von uns vertretenen Auffassung Weigerts nach im eigentlichen anatomischen Sinne nicht um eine Nephritis, sondern um eine Nierendegeneration. Wenn wir trotzdem den Ausdruck Nephritis und nephritisch gebrauchen, so geschieht es, da diese Veränderungen von den Klinikern als „parenchymatöse Nephritis“ bezeichnet werden und wir somit einen ähnlichen Ausdruck wählen mußten, damit man uns nicht einwerfe, es läge eine andere Veränderung vor, sowie ferner der kürzeren Ausdrucksweise wegen.

Wir sehen aus obiger Zusammenstellung, daß die Veränderungen der Niere dem Prozentgehalt des Urins an Albumen z. Z. des Todes etwa parallel laufen.

Bei über $1\,^0/_{00}$ Eiweiß finden wir starke Zellnekrosen, bei $1\,^0/_{00}$ geringere aber noch ausgesprochene, bei $\frac{1}{2}$ und $\frac{3}{4}\,^0/_{00}$ Eiweiß nur wenige und bei ganz geringem Eiweißgehalt überhaupt keine nachweisbaren Veränderungen in den Nieren.

Übersicht V.

Dekapsulierte nephritische Tiere.

Tier 1. $4\,^0/_{00}$ Albumen. † 1 Tag p. o. (beiderseits.)

Makroskopisch: Beide Nieren scheinen keine Kapsel zu haben bis auf einige zerrissene Reste derselben. Dagegen liegen an vielen Stellen Blutgerinnsel an der Nierenoberfläche.

Mikroskopisch: In der Rinde finden sich außerordentlich zahlreiche gewundene Harnkanälchen im Zustande stärkster Zellnekrose. Es finden sich besonders im Mark sehr zahlreiche Zylinder, es besteht ausgesprochene Hyperämie besonders auch der Glomeruli. Von der Kapsel findet sich auch mikroskopisch nichts mehr. Dagegen liegt ein Blutgerinnsel fast überall direkt auf der Oberfläche der Nierensubstanz. An einigen Stellen finden sich kleine Blutungen mit derjenigen der Kapsel zusammenhängend auch in der Nierensubstanz selbst etwas weiter in die Tiefe reichend.

Tier 2. Mäßig viel Eiweiß. † 1 Tag p. o. (beiderseits).

[1]) Beneke, Zieglers Beitr., Bd. 22, S. 343.
[2]) Dieses Archiv, Bd. 170, S. 100.
S. auch Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse usw. 1902, S. 625.

Makroskopisch: ebenso.

Mikroskopisch: ebenso. Zellnekrosen viel geringer.

Tier 3. Mäßig viel Eiweiß, † 1 Tag p. o. (beiderseits). Ebenso.

Tier 4. Ebenso (beiderseits).

Tier 5. † 2 Tage p. o. (nur rechts). Rechte Niere ebenso.

Tier 6. 1 ‰ Albumen. † 2 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Beide Nieren zeigen eine fetzige Kapsel, welche stellenweise noch erhalten ist. Sie sind besonders nach rückwärts zu leicht mit der Umgebung verklebt, sind aber leicht zu lösen. Die linke Niere liegt wagrechter als normal.

Mikroskopisch: Mäßig starke Zellnekrosen, besonders dicht unter der Oberfläche, und Cylinder. Ziemlich beträchtliche Hyperämie. Die Kapsel bezw. die eigentliche Capsula propria ist stellenweise erhalten, stellenweise fehlt sie. Man sieht hier Blut und Exsudat auf der freien Oberfläche. Auch in den Nieren finden sich, von der Oberfläche ausgehend, Blutungen, besonders eine größere in der rechten.

Tier 7. 1 ‰ Albumen. † 2 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Beide Nieren zeigen ebenso eine zerrissene Kapsel, teils noch anhaftend. Sie sind wieder mit der Umgebung verklebt und insofern verlagert, als sie der Medianlinie näher zu liegen scheinen.

Mikroskopisch: Zellnekrosen und Cylinder in mäßiger Menge, Hyperämie. Die Kapsel fehlt stellenweise ganz, stellenweise ist die Capsula propria noch erhalten. Es liegen große Gerinnsel direkt auf der Niere und hängen an einzelnen Stellen mit Blutungen zusammen, welche in die Niere selbst hineinreichen. An der Seite dieser Blutungen sind die Harnkanälchen nekrotisch, ebenso geringe Zellnekrose in den unterhalb der Blutungen gelegenen Harnkanälchen. Hier finden sich auch einige Cylinder.

Tier 8. $\frac{3}{4}$ ‰ Albumen. † 4 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Rechts fehlt die Kapsel zum größten Teil, die Niere ist mit der Leber verklebt. Links fehlt die Kapsel auch. Die Niere ist hinten auch mit der Umgebung verklebt. Beide Nieren sind groß.

Mikroskopisch: Mäßig viel Zellnekrosen, Cylinder und Hyperämie. An einigen Stellen fehlt die Kapsel ganz; hier liegt Blut direkt auf der Nierenoberfläche, doch ist dies Blut von unten und vom Rande her mit größeren Zellen, offenbar Fibroblasten, durchsetzt. An anderen Stellen ist über der Niere noch die Capsula propria erhalten. Darauf liegt nun aber ein Bindegewebe, in dessen unterstem Teil sich starke Blutungen befinden. An einigen Stellen finden sich wieder die Blutungen in der Niere selbst, dazwischen aber Zellen und ferner das zwischen den hier nekrotischen Harnkanälchen gelegene Bindegewebe verbreitert.

Tier 9. 1 ‰ Albumen. † 4 Tage p. o. (rechtsseitig).

Makroskopisch: Linke Niere ohne Besonderheiten. Rechte Niere ziemlich fest, besonders mit der Leber verklebt. Kapsel an einigen Stellen fetzig, sonst ganz fehlend. Blutungen an der freien Oberfläche.

Mikroskopisch: Ziemlich starke Zellnekrosen, Cylinder und Hyperämie. Kapsel teils ganz entfernt (hier Blutung), teils Capsula propria erhalten, hier Bindegewebe mit Blut durchsetzt. Blutung in die Nieren wie oben beschrieben.

Tier 10. Fast kein Eiweiß. † 8 Tage p. o. (rechtsseitig).

Makroskopisch: Linke Niere ohne Besonderheiten. Rechts fehlt die Kapsel vollständig, doch findet sich einiger Eiter in der Umgebung der Niere.

Mikroskopisch: Niere selbst ohne Besonderheiten. Kapsel und Umgebung der Eiterung wegen nicht einwandfrei.

Tier 11. 1 $^{0}/_{00}$ Albumen. † 8 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Kapsel ist unregelmäßiger, dicker, besonders an einigen Stellen, als normal, an diesen auch viel weniger durchscheinend, weißer. Die Nieren sind durch die Kapsel mit dem umgebenden Fett- und Bindegewebe ziemlich fest verwachsen.

Mikroskopisch: Einige Zellnekrosen und Cylinder. Geringe Hyperämie. Die Kapsel erscheint vor allem stellenweise bedeutend breiter als die normale. Sie ist hier auch zellreicher und ihr Maschenwerk scheint ein loseres zu sein. An einigen Stellen geht Bindegewebe von der Kapsel aus in die Niere hinein. In diesem liegen nur noch Reste kleiner atrophischer Harnkanälchen. Diese Stellen entsprechen an Ausdehnung, Tiefenvordringen, Breite usw. gänzlich den beschriebenen Blutungen. Die Kapsel enthält ziemlich zahlreiche Gefäße besonders der besprochene lockere Abschnitt. Ein Übergang dieser in die Niere ist nicht nachweisbar.

Tier 12. $\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen. † 9 Tage p. o. (rechtsseitig).

Makroskopisch: Linke Niere normal. Rechte Niere zeigt im Vergleich zu ihr eine vor allem stellenweise weit dickere, weißere Kapsel. Sie ist außerdem mit der Umgebung fester verwachsen.

Mikroskopisch: An einigen Stellen der Rinde nehmen die Zellkerne schwer Farbe an, auch finden sich hier ganz geringe Zellnekrosen. Sonst keine Veränderungen. Keine Hyperämie. Die Kapsel erscheint teils ganz dünn, indem auf die untere Schicht derben Bindegewebes lockeres Bindegewebe folgt, welches bis zum Fettgewebe reicht. Teils aber ist die Kapsel breit, aus Bindegewebe mit ziemlich zahlreichen Zellen bestehend. An einigen Stellen dringt wieder Bindegewebe, mit der Kapsel zusammenhängend, in die Niere ein. Hier liegen noch in ihm einzelne Harnkanälchen mit abgeflachten Epithelien und zum Teil erweitertem Lumen. Die Kapsel reicht stellenweise direkt bis zum Muskelgewebe, zwischen dessen Fasern sich auch hier ziemlich viel Bindegewebe findet. Sie enthält Gefäße, aber nur kleine, und ein Übergang dieser in Nierengewebe ist nicht, auch an den Stellen nicht nachweisbar, wo das Bindegewebe in der Niere liegt.

Tier 13. $1\frac{1}{2}$ $^{0}/_{00}$ Albumen. † 9 Tage p. o. (rechtsseitig).

Makroskopisch: Rechte Kapsel viel dicker, weißer, besonders stellenweise, als die der linken Niere. Die rechte Niere ist weit unbeweglicher als die linke; sie ist ziemlich fest mit der Umgebung verwachsen.

Mikroskopisch: Es finden sich Zellnekrosen, Cylinder und Hyperämie. Die Kapsel ebenso wie oben beschrieben. An einer Stelle findet sich in ihr eine Blutung, an anderen Stellen Blutpigment.

Tier 14. $\frac{1}{2}\,^{0}/_{00}$ Albumen. † 10 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Beide Kapseln unregelmäßig, sehr dick, undurchsichtig weiß. Beide Nieren, besonders die rechte, hinten fester verwachsen.

Mikroskopisch: Ganz geringe Zellnekrosen. Keine Cylinder, keine Hyperämie. Kapsel fast überall sehr dick, derb.

Tier 15. $\frac{1}{2}\,^{0}/_{00}$ Albumen. 11 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Beiderseits Kapseln sehr dick, derb, stellenweise weiß, unregelmäßig. Feste Verwachsung mit der Umgebung.

Mikroskopisch: Einige sehr geringe Zellnekrosen und Cylinder. Kapsel dick, derb.

Tier 16. Kein Albumen. † 14 Tage p. o. (rechtsseitig),

Makroskopisch: Kapsel rechts weit dicker (besonders stellenweise), weißer, unregelmäßiger als links. Besonders ziehen sich kreuzende dicke, weiße Stränge über die Kapsel. Die rechte Niere ist besonders mit der Leber weit fester verwachsen als die linke.

Mikroskopisch: Niere selbst ohne Besonderheiten. Kapsel an den meisten Stellen sehr derb und dick.

Tier 17. Kein Albumen. † 14 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Beide Nieren fest fixiert, besonders hinten. Kapsel beider Nieren derb, weiß unregelmäßig, vor allem strangweise.

Mikroskopisch: Kapsel sehr dick, derb, enthält stellenweise Rund- und Spindelzellen in ziemlicher Zahl. Diese enthalten zum Teil Blutpigment. Sie hat ziemlich zahlreiche Blutgefäße. Ein Eindringen dieser in die Niere läßt sich nicht feststellen.

Tier 18. Kein Albumen. † 18 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Verdickung der Kapsel und Verwachsung mit Umgebung beiderseits.

Mikroskopisch: Stellenweise eine sehr dicke, derbe Kapsel, stellenweise eine dünnere, welche nach oben in lockeres Gewebe übergeht. Dies Bindegewebe verbindet die Kapsel direkt mit Muskelgewebe. An einigen Stellen wieder Bindegewebe in der Niere selbst mit atrophischen, zum Teil erweiterten, zum Teil mit Cylindern versehenen Harnkanälchen. Hier liegen auch noch Glomeruli im Bindegewebe erhalten. Die Nieren sind sonst ohne Besonderheiten.

In der Kapsel einige Gefäße, in dem lockeren Bindegewebe zahlreichere, sie reichen aber nicht durch die derbe Kapsel bis in die Niere, auch nicht an den Stellen mit den Bindegewebsverdickungen.

Tier 19. Kein Albumen. † 19 Tage p. o. (beiderseits).

Makroskopisch: Beiderseits Nieren fester verwachsen, besonders an den oberen Nierenpolen, Kapsel dick, unregelmäßig, besonders strangweise.

Mikroskopisch: Niere ohne Besonderheiten bis auf jene selben bindegewebigen Streifen. Kapsel ebenso; Gefäße derselben ebenso.

Tier 20. Kein Albumen. † 20 Tage p. o. (doppelseitig).

Makroskopisch: Linke Niere fast ganz wagrecht gelegen, Kapsel unregelmäßig, dick. Niere nicht so fest mit Umgebung verwachsen als die rechte, die auch eine sehr dicke, weiße, unregelmäßige Kapsel zeigt.

Mikroskopisch: Niere und Kapsel wie beschrieben.

Tier 21. Kein Albumen. † 20 Tage p. o. (rechtsseitig).

Makroskopisch: Rechte Niere weit fester verwachsen, besonders hinten, als die nicht operierte linke. Kapsel selbst, besonders strangweise, weit derber, dicker, weniger durchsichtig.

Mikroskopisch: Kapsel, deren Gefäße, Niere und bindegewebige Streifen in dieser ganz wie beschrieben.

Tier 22. Kein Albumen. † 25 Tage p. o. (rechtsseitig).

Makroskopisch: Rechte Niere ebenso weit fester verwachsen, als die nicht operierte linke, zeigt eine weit dickere, weißere Kapsel.

Mikroskopisch: rechte Niere ohne Besonderheiten. Kapsel sehr dick, reicht zum Teil bis zum Muskelgewebe, an anderen Stellen ist die Kapsel ganz besonders dick und aus derbem Bindegewebe bestehend. Sie enthält ziemlich wenig kleine Gefäße, deren Übergang in die Niere nicht nachzuweisen ist.

Tier 23. Kein Albumen. † 25 Tage p. o. (doppelseitig).

Makroskopisch und mikroskopisch verhält sich Niere und Nierenkapsel ganz so wie beschrieben.

Überblicken wir diese Zusammenstellung, so sehen wir hier zunächst in derselben Weise, wie im vorigen Abschnitt genauer angegeben, den Zusammenhang zwischen Albumen und Nierenveränderung. Letztere bestand wieder in den Zellnekrosen mit ihren Folgezuständen und ihre Abhängigkeit von der Höhe des Eiweißgehaltes ist dieselbe etwa, wie dort zusammengestellt.

Der wichtigste Teil nun der makroskopischen und mikroskopischen Beschreibung dieser Versuche bezieht sich naturgemäß auf die Kapsel, d. h. auf ihre Neubildung. Wir fanden hier an einem größeren Material von vorher nephritisch gemachten Tieren das bestätigt, was wir bereits nach Übersicht I, das heißt nach einer entsprechenden Operation an normalen Tieren, kurz ausgeführt haben und worauf wir hier noch etwas weiter eingehen wollen.

Die Nierenkapsel ist bei Kaninchen so dünn und ihr Abziehen so erschwert, daß es nicht stets gelang, die ganze Kapsel zu entfernen. Es bildeten sich gleich auf der entblößten Nierenoberfläche Blutgerinnsel bezw. Exsudat, welches

nach einiger Zeit zu einer Verklebung der Niere mit umliegendem Gewebe führte, z. B. der rechten Niere mit der Leber. Schon vier Tage nach der Operation beginnt die Neubildung der Kapsel besonders da, wo die die eigentliche Niere direkt überziehende Capsula propria stellenweise stehen geblieben ist. Die Hämorrhagien werden organisiert, es finden sich auch Fibroblasten. Schon nach neun Tagen kann man sehen, daß dieser Neubildungsprozeß der Kapsel bedeutende Fortschritte gemacht hat. Die Kapsel erscheint stellenweise schon recht dick. Es handelt sich noch um loses zellreiches Bindegewebe. Vielfach finden sich noch Blutergüsse in und unter der Kapsel. Es kommen Verwachsungen mit dem umgebenden Fett und Bindegewebe zustande und gerade unter deren Schutz bildet sich die Kapsel neu. In den nächsten Tagen nun nimmt die Neubildung der Kapsel stets zu. Nach etwa zehn Tagen schon erscheint diese auch makroskopisch derb, dick. Allerdings ist ihr Maschenwerk noch ein lockeres. Sie zeigt noch weit mehr Zellen als die normale. Die Organisation der Blutergüsse und die Neubildung der Kapsel geht offenbar sowohl von dem darunter gelegenen Gewebe wie von eventuellen Resten der alten Kapsel und von dem Bindegewebe der umliegenden und eventuell verklebten Gewebe aus. Schon nach einem Tage wurde nach völligem Abziehen der Capsula propria und bei Vorhandensein eines Blutgerinnsels auf der Nierenoberfläche ein Zellreichtum im Bindegewebe der obersten Schicht dieser und ein offenbares Vordringen der Zellen in das Gerinnsel beobachtet.

Die Stellen, welche von der Kapsel entblößt waren, geben sich noch leicht zu erkennen einmal an den Resten der Blutungen, nämlich an Blutpigment, welches zum Teil in Zellen eingeschlossen ist, und dann besonders an jenen schon erwähnten Haaren. Wie schon beschrieben, waren sie vielfach von Riesenzellen (Fremdkörperriesenzellen) eingeschlossen. Sie waren sehr geeignet, die Stellen, welche bloßgelegen, anzuzeigen. Öfters lagen sie direkt auf der Nierenoberfläche, während sich außen schon eine Kapsel als derbe Bindegewebslage neu gebildet hatte, ein Beweis, daß die Nierenoberfläche während der Operation freigelegen und alles Jenseitige neu gebildet war.

Betrachten wir nun ein Stadium von 10 bis 14 Tagen, so hat die Neubildung der Kapsel solche Fortschritte gemacht, daß sie die ursprüngliche Kapsel wenigstens stellenweise übertrifft. Es findet sich jetzt nicht mehr jenes glatte, durchsichtige, normale Häutchen, welches die Kapsel darstellt, vielmehr ist diese ganz besonders viel derber, weißer, weniger durchsichtig; dies tritt besonders stellenweise und ganz besonders in Form von Strängen und Bändern zutage. In den späteren Wochen nimmt diese Erscheinung noch zu. Gleichzeitig durch Verwachsungen mit der Umgebung werden die operierten Nieren weit weniger beweglich als normale.

Es kommen auf diese Weise so durchaus charakteristische Bilder zustande, daß ich immer jeder Niere, aus späteren Stadien stammend, sowohl in situ wie herausgenommen, mit absoluter Sicherheit ansehen konnte, ob sie operiert war, ob nicht.

Was die zunächst ebenfalls von Blut durchsetzten Stellen in der Nierenrinde selbst angeht, so glauben wir, wie wir das schon im Anschluß an Tabelle I beschrieben, sie als diejenigen ansehen zu müssen, wo wir beim Abziehen der Kapsel die Niere künstlich verletzt haben. Es traten hier zunächst Blutungen auf. Später sahen wir die um- und darunterliegenden Zellen der Kanälchen zum Teil nekrotisch zugrunde gehen, zum Teil atrophieren; letztere enthielten einzelne Zylinder. Es tritt sodann Bindegewebe an die Stelle, welches sich mehrt und derber wird und zum Schluß außer Glomeruli nur noch Reste atrophischer, zum Teil erweiterter Harnkanälchen aufweist. Bei der von uns angenommenen Erklärung für diese Herde ist es natürlich, daß ebenso wie die Blutung im Anfang mit den Blutgerinnseln auf der Nierenoberfläche so auch das später neugebildete Bindegewebe mit der neugebildeten Kapsel in direktem Zusammenhange steht. Auch die Bildungsdauer dieser Bindegewebsstellen in der Nierenrinde ist etwa dieselbe wie die der neuen Kapsel. Schon nach vier Tagen findet sich die Blutung im Zustande der Organisation und nach neun Tagen schon ist an ihre Stelle das neue Bindegewebe getreten. Hervorgehoben sei, daß sich sonstige Veränderungen der Niere chronischer Art, welche etwa als eine Folge der Dekapsulation oder der Neubildung der Kapsel aufzufassen wären, nicht fanden.

Ganz besonderes Interesse erregen nun im Hinblick auf den Ausgangspunkt unserer Experimente die Gefäße der neugebildeten Kapsel.

In dem lockeren Bindegewebe, welches sich öfters fand, sahen wir zahlreiche Gefäße, in dem umliegenden Gewebe bei Verwachsungen ebensolche, auch die neugebildete derbe Kapsel enthielt solche, aber nur ziemlich spärlich und im allgemeinen nur kleine. Das Wichtigste aber ist, daß wir ein Eindringen dieser in die Niere, eine Kommunikation derselben mit den Nierengefäßen in ausgedehnterem Maße nie feststellen konnten.

Es wurde stets auf diese Untersuchung besonderes Gewicht gelegt, auch wo es im Texte nicht besonders vermerkt ist. Zu diesem Zwecke wurde außer den sonst gebrauchten Färbemethoden (besonders Weigerts Eisenhämatoxylin in Verbindung mit van Giesonscher Lösung, sowie Hämatoxylin Rubin und Orange G) Weigerts Färbung für elastischer Fasern stets angewandt. Ferner wurden auch Serienschnitte zu dieser Feststellung angefertigt. Irgendwie namhafte Übergänge dieser Gefäße in die Niere können kaum übersehen sein, denn niemals konnten wir etwas dergleichen beobachten. Ein ganz geringes Eindringen der Kapselgefäße würde erst das normale Verhältnis wieder herstellen. Darüber hinaus ist es in unseren Versuchen auf jeden Fall nicht gekommen. Ganz besonders wurde noch auf die Bindegewebsleisten in der Nierenrinde selbst geachtet. Auch hier konnte kein Übertritt von Gefäßen beobachtet werden.

Noch einen Punkt müssen wir kurz streifen. Diese nephritisch gemachten und dann operierten Tiere zeigten, soweit bisher untersucht, keine andere Art der Ausheilung der Zellnekrosen usw., als dies auch bei den nur nephritisch gemachten Tieren der Fall ist. Es genügt, dies hier festzustellen. Auf die Einzelheiten des Abklingens dieser Nierenveränderungen kommen wir vielleicht noch später zurück.

So können wir denn den noch fehlenden Teil der von uns eingangs aufgestellten Fragen auf Grund der anatomischen Befunde beantworten.

ad Frage 1. Die Kapsel bildet sich sehr bald neu; sie ist schon nach etwa zehn Tagen stellenweise dicker als die

vorher dagewesene, und dies ist nach 14 Tagen in durchaus charakteristischer Weise der Fall.

ad Frage 2. Blutgefäße, welche hierbei in die Niere treten, fanden sich keineswegs in größerer Zahl.

ad Frage 4a. Auch anatomisch (siehe voriges Kapitel klinisch) verlief die Nierenveränderung ebenso und nicht schneller bei den operierten wie bei den Kontrolltieren.

Hier müssen wir noch ganz kurz zweier menschlicher Nieren gedenken, welche wir nach Dekapsulation bezw. Inzision zu untersuchen Gelegenheit hatten. Der eine Fall kam 16 Tage nachdem die Niere wegen einer Steinoperation inzidiert war, zur Sektion. Die Kapsel hatte sich zurückgezogen. statt dessen lag auf der Nierenoberfläche ein Granulationsgewebe mit erst wenig neugebildetem Bindegewebe. Auch die gelockerte Kapsel der Umgebung war zellreich.

Im zweiten Falle wurde die Sektion vorgenommen zwei Jahre nachdem bei Wanderniere der hintere Teil der Niere dekapsuliert war. Hier war diese nun weit mehr verwachsen als eine normale, ihre Kapsel war hier weit dicker und dichter als sonst. Sie hing mit der Niere teils fester zusammen, teils lag sie lose auf. Mikroskopisch bestand die neugebildete Kapsel aus derbem, zell- und gefäßarmem Bindegewebe. Die Niere selbst wies direkt darunter etwas verdickte Septen auf. ferner war die Nierenrinde hier und da mit Rundzellen durchsetzt, sonst war die Niere völlig normal. Wir sehen, daß also auch die Kapsel der menschlichen Niere sich bald wieder bildet und weit derber, dicker als die alte wird. Offenbar tritt hierbei auch eine, wenn auch nur geringe Schädigung der Niere selbst zutage.

Vergleichen wir nun unsere Befunde mit den anderen experimentellen Untersuchungen über das gleiche Thema. welche wir fast alle kennen lernten — und welche zum Teil erst veröffentlicht wurden —, als die Ergebnisse unserer Versuche uns bereits bekannt waren. Wie eingangs bereits erwähnt, gehören hierher die Arbeiten von Claude und Balthazzard, Albarran und Bernard, Emerson, Johnson, Boncz-Osmolowsky, Bassan, Fabris, Ferrarini,

Asakura, Stursberg, Anzilotti, Thelemann, Wildbolz, Ehrhardt und van Cott.

Claude und Balthazzard sowie Bassan, gehen auf die anatomische Beschreibung ihrer Experimente nicht näher ein, so daß wir ihre Resultate hier nicht zum Vergleich heranziehen können.

Albarran und Bernard fanden, daß sich die Kapsel schnell und sogar hypertrophisch neubilde; eine befreiende Wirkung der Entkapselung kann also nur eine vorübergehende sein. Die neue Kapsel ist unregelmäßig, von ihr ziehen Streifen Bindegewebe in die Nierenrinde. Die oberflächlichen Harnkanälchenepithelien zeigen geringe Veränderungen.

Emerson entblößte Nieren von ihrer Kapsel sowohl bei Kaninchen wie bei Hunden. Er fand zwar in der sich neubildenden Kapsel zahlreiche neue Blutgefäße, welche aber nur von vorübergehender Existenz waren. In vielen seiner Experimente fand sich zudem interstitielle Nephritis.

Emerson zeigte in seinen Versuchen ferner, daß, wenn die Niere in gewisse Chemikalien getaucht wird, diese nicht im Urin erscheinen, dies aber bei einer ihrer Kapsel beraubten Niere der Fall ist, so daß also die Kapsel die Niere vor Vergiftungen von benachbarten Organen aus schützt.

Johnson konnte bei Hunden keine Anastomosen zwischen den renalen Gefäßen und denen der umgebenden Gewebe feststellen.

Boncz-Osmolowsky, der an Kaninchen operierte, fand in der neugebildeten Kapsel keine besondere Gefäßneubildung. Er beschreibt auch Veränderungen der Epithelien der oberflächlichsten Harnkanälchen und Wucherung des Bindegewebes in der Rinde als Folge der Entkapselung.

Fabris fand in der nach 30 Tagen neugebildeten Kapsel auch nur eine geringe Zahl neuer Blutgefäße.

Ferrarini sah bei der Kapselneubildung Anastomosen ihrer Gefäße mit denen der Niere. Einen Unterschied in der Wirkung der Entkapselung bei normalen Tieren und solchen, bei denen er zuvor in der Niere durch Chemikalien Degenerationen hervorgerufen, konnte er nicht konstatieren.

Asakura operierte an Hunden und Kaninchen, zunächst an gesunden Tieren. Er stellt hier einige Fragen auf und kommt auf Grund seiner Experimente zu folgender Beantwortung derselben.

1. Die Dekapsulation verläuft bei gesunden Tieren ohne nennenswerte Schädigung.

2. Es tritt eine Kapselneubildung ein, wobei A. zwei Moden unterscheidet. Die Gefäßentwicklung hierbei ist ziemlich stark und soll „augenscheinlich die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes bedingen“.

3. Im allgemeinen werden die Nieren durch die Operation kaum geschädigt. Albumen trat allerdings bei fast allen Tieren im Anfang auf.

In einer zweiten Versuchsreihe injizierte Asakura Kaninchen Staphylokokken und dekapsulierte dann ein, zwei und drei Tage nachher.

Diese Versuche ergaben im allgemeinen nur negative Resultate.

„Man kann also auf Grund dieser Beobachtungen weder von einer schädlichen noch von einer günstigen Wirkung unseres Eingriffes auf derartige eiterige Prozesse der Niere sprechen.“

In einer dritten Versuchsreihe operierte er erst und injizierte dann die Staphylokokken. Teils operierte er einseitig, teils beide Seiten. Hierbei glaubt der japanische Autor „eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch die Dekapsulation“ und zwar eine günstige gesehen zu haben; letztere vor allem bei einseitiger Operation.

Asakura nimmt zwar eine Bildung von Kollateralen der Nierengefäße mit denen der neugebildeten Kapsel an, beschreibt diese aber keineswegs, gibt auch nicht an, ob sie stark und zahlreich waren oder nicht.

Stursberg operierte teils Hunde, teils Kaninchen, im ganzen neun Tiere, teils ein-, teils doppelseitig. Er konnte auch eine besondere Derbheit der neugebildeten Kapsel feststellen und glaubt, durch Gefäßinjektion festgestellt zu haben, daß sich hierbei eine Gefäßverbindung neubilde zwischen den Gefäßen der Niere und denen der angrenzenden Gewebe, so

beträchtlich, daß die Durchblutung der Niere dadurch beeinflußt werde. Er glaubt, daß Blutzufuhr wie -abfuhr hierdurch angeregt werde.

Stursberg injizierte in einigen Fällen auch vor der Operation ein Chromat, gibt aber, da er einen wesentlichen Einfluß auf jene Verwachsungen nicht fand, keinerlei Details hierüber an.

Anzilotti experimentierte auch teils an gesunden Hunden und Kaninchen, teils nach Schädigung der Nieren durch zeitweilige Beeinträchtigung der Blutzufuhr. Er fand die Kapsel 15—20 Tage nach der Operation neugebildet mit neuen Gefäßen, denen er einen heilsamen Einfluß auf die Neubildung degenerierter Epithelien infolge Zirkulationsverbesserung zuschreiben will.

Thelemann operierte nur an normalen Tieren und zwar an Hunden. Er schlägt vor, die Tiere erst nephritisch zu machen und dann nach Operationen zusammen mit Kontrolltieren zu beobachten.

Thelemann fand auch nach Entkapselung noch häufig erhebliche Kapselreste auf der Niere, die gleiche Beobachtung, die wir auch oft gemacht.

Das Blut und Fibrin, welches auf der Niere lag, wurde schnell organisiert auch von der Fettkapsel aus. Ein neugebildetes spindelzelliges Bindegewebe findet sich nach zehn Tagen. Die neue Kapsel vermischt sich mit dem von außen stammenden Bindegewebe. Nach 12 bis 16 Tagen ist die neue Kapsel stellenweise doppelt so dick als die alte. Thelemanns Schilderung der Neubildung der Kapsel entspricht so vollständig den Ergebnissen unserer Versuche.

Diese neue Kapsel nun war zwar mit Blutgefäßen durchsetzt, diese drangen aber nirgends in das Nierenparenchym ein. Die Nierenrinde selbst zeigte keine Veränderungen; ein Wuchern der Kapsel in die Niere fand nirgends statt. Streifen Bindegewebe, welche von der Kapsel aus in die Niere zogen, sowie zahlreiche Rundzellenanhäufungen besonders um Gefäße hält Thelemann bei Hundenieren für wahrscheinlich normale Erscheinungen.

Ich möchte hierzu bemerken, daß ich die von der Kapsel ausgehenden Bindegewebsstreifen in meinen Experimenten auf

letztere bezog, da sie sich aus zunächst mit Blutungen durchsetzten Stellen ableiten ließen; solche fanden sich in den Nieren der Kontrolltiere niemals. Doch untersuchten wir Kaninchen, Thelemann Hunde. Es handelt sich somit wohl nicht um die gleichen Dinge in seinen und meinen Befunden.

Wildbolz (und Lanz) dekapsulierten 6 Hunde und 2 Katzen. Nach 2—3 Wochen war eine Capsula propria neu gebildet, die das 8—10fache der normalen betrug. Ein Untergang der Gefäße derselben in das Nierenparenchym war nicht nachzuweisen. Schädigungen zeigte die Niere selbst nicht.

Ehrhardt fand nach Dekapsulation an Katzen in der neugebildeten Capsula propria in keinem Fall eine Gefäßneubildung, die zu irgend nennenswerten Anastomosen mit der Nierenrinde geführt hätte. 8 Wochen nach einer Dekapsulation unterband er Arteria und Vena renalis. Es trat eine Nekrose ein, von der nur ein 1 mm breiter Rindensaum verschont blieb. Auch dies spricht entschieden gegen Anastomosen in größerem Maße als normal.

Was nun endlich den Aufsatz von van Cott angeht, so stellte er auch entsprechende Versuche an Katzen an. Er fand ebenfalls schnelle Neubildung einer dicken Kapsel, welche nur kapilläre, keine arteriellen Anastomosen aufwies. Dies ist in einem Falle besonders bemerkenswert, in dem ebenfalls das Injektionsverfahren angewandt wurde und dies auch nur jene kleinen Anastomosen zu Gesicht brachte. van Cott glaubt, daß die Nieren selbst durch die Operation leiden. In einem Falle wurde eine Katze dekapsuliert, welche nach Annahme des Verfassers an einer spontan aufgetretenen großen weißen Niere litt. Bei der Untersuchung des einen Monat nach der Operation getöteten Tieres zeigte sich kein Einfluß der Operation auf den Krankheitsverlauf.

Der Hauptteil des Artikels van Cotts beschäftigt sich aber nicht mit diesen experimentellen, sonderen mit theoretischen Überlegungen. Er nimmt an, daß selbst, wenn ein Kollateralkreislauf der Niere sich ausbilde, dieser nie imstande wäre, einen Verlust der Hauptblutgefäße zu ersetzen, daß ferner eine Regeneration der Nierenepithelien unmöglich ist, da bei ausgedehnten Zerstörungen des Parenchyms nur eine narben-

artige Ausheilung eintreten könne, und endlich, daß die chronische Nephritis als Ausdruck einer allgemeinen Erkrankung nicht lokal geheilt werden kann.

Überblicken wir nun diese Literaturzusammenstellung über die experimentelle Nierendekapsulation und ihre Folgen im Zusammenhang. Wir sehen, daß nach fast übereinstimmendem Urteil ebenso wie in unseren Versuchen die Operation gut überstanden wird. Auch darin herrscht Übereinstimmung, daß sich bald eine neue Kapsel bildet — nur über die hierzu nötige Zeitdauer herrschen kleine Differenzen — und daß diese die alte an Dicke usw. übertrifft. Wir haben dies an einem großen Material genau verfolgen können. Nicht ebenso vollständige Übereinstimmung herrscht in der Hauptfrage, bilden sich neue Gefäße. welche zu einem ausgedehnten Kollateralkreislauf mit den Nierengefäßen Veranlassung geben. Die meisten Autoren leugnen ihn. Nur Asakura und Stursberg, Anzilotti und Ferrarini nehmen einen solchen an. Ihre Ergebnisse sind aber nicht völlig überzeugend. Asakura drückt sich event. in diesem Punkt nur sehr vorsichtig aus und beschreibt genaueres nicht. Stursberg glaubt die Anastomosen mit dem Injektionsverfahren nachgewiesen zu haben. Aber auch er gibt genaueres über Größe und Ausdehnung dieser Kollateralen nicht an. Zudem macht Thelemann mit Recht darauf aufmerksam, daß Kontrollinjektionen an normalen Tieren fehlen. Über das negative Resultat van Cotts, der auch injizierte, ist oben schon berichtet. Wir wandten dies Verfahren allerdings nicht an, sind aber der Meinung, daß ein so reichlicher Kollateralkreislauf wie er theoretisch gefordert werden müßte, sich auch bei unseren Präparaten bei der Färbung auf elastische Fasern und ganz besonders auf Serienschnitten hätte zeigen müssen.

Wir glauben, daß unsere Versuche der Ansicht eine feste Stütze verleihen, daß es nicht zu solchen Kollateralen kommt.

Was den Erfolg der Operation auf künstlich erzeugte Nierenaffektionen betrifft, so können wir hier zum Vergleich vor allem die Arbeit von Asakura anführen. Die meisten anderen Experimente wurden an normalen Nieren ausgeführt (mit Ausnahme z. B. van Cotts, dessen einer Fall oben angeführt ist und der mit der Dekapsulation auch Veränderungen

der Niere durch künstliche Verletzungen und Gefäßunterbindung verband). Allerdings hat auch Stursberg einige seiner Tiere mit Kalium. Chromat. vor der Operation nephritisch gemacht. Doch legt er hierauf kein besonderes Gewicht und führt daher keine Details an (s. oben).

Die Asakuraschen Versuche nun sind den unsrigen auch nicht gleichzusetzen, denn er erzeugte nicht wie wir Degenerationen der Epithelien, sondern eine eitrige Nephritis durch Injektion von Staphylokokken (auch Anzilottis Nierenschädigung war eine ganz andersartige als in unseren Experimenten, während die Versuche Ferrarinis den unsrigen am nächsten stehen).

In den Hauptexperimenten — erst Erzeugung der Nierenaffektion, dann Dekapsulation — stimmen die Ergebnisse Asakuras völlig mit den unsrigen überein. Eine wesentliche Beeinflussung der Nierenerkrankung durch die Operation in günstigem Sinne ließ sich nicht feststellen. Betrat der japanische Autor den umgekehrten Weg, operierte also erst und vergiftete die Tiere dann, so glaubte er aber eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch die Dekapsulation und zwar eine den Prozeß aufhaltende feststellen zu können. Wir haben — unabhängig von Asakura — auch diese Versuchsbedingungen gewählt, aber ebensowenig wie sonst eine Besserung oder Heilung infolge der Operation gesehen. Dieser Gegensatz läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß Asakura Kokken, wir Gifte injizierten. Daß auf die Operation eine geringe Hyperämie folgt, ist wohl sicher. Daß eine solche Niere daher eher imstande ist mit den ihr zugeführten Kokken fertigzuwerden, ist wohl zu verstehen.

Nur daß diese Versuchsanordnung für die uns interessierende Frage wenig beweist. Denn in Wirklichkeit handelt es sich natürlich um den umgekehrten Weg — erst Erkrankung, dann Operation — und hier stimmen Asakuras und unsere Ergebnisse völlig überein. Zu einer Präventivdekapsulation für eine etwa folgende Nephritis dürfte sich doch wohl niemand entscheiden!

Auch auf die theoretischen Ausführungen van Cotts wollen wir noch hinweisen, daß selbst eine neugebildete Blut-

zufuhr den von Edebohls angenommenen Regenerationsprozeß der Nierenepithelien nicht ermöglichen würde. Es scheint auch uns dies durchaus richtig zu sein. van Cott machte mit dem Paquelin kleine Einschnitte in die Niere, um zu sehen, wie diese heilten. Wir setzten unfreiwillig kleine Verletzungen der Niere und sahen diese auch bei den dekapsulierten Tieren, bei denen also nach Edebohls sich bald besonders günstige Bedingungen herstellen sollen, wie anzunehmen. bindegewebig nicht durch Epithelregeneration heilen.

Andrerseits geht aus obiger Literaturzusammenstellung hervor. daß eine Reihe von Autoren nachteilige Folgen der Operation in der Nierenrinde festgestellt zu haben glauben. Wir fanden solche bei unseren Versuchstieren keineswegs, bei unserer menschlichen dekapsulierten Niere scheinen solche in geringem Grade dagewesen zu sein. Bei schon nephritischen Nieren mögen diese auch stärker eintreten. Auch aus Emersons Versuchen geht die Bedeutung der Kapsel als eines Schutzorgans hervor.

Und somit kehren wir zu unserm Ausgangspunkt zurück, zu der praktischen Operation, um deretwillen jene Versuche ihre besondere Existenzberechtigung besitzen. Edebohls hatte die Erfolge seiner Nierendekapsulation in Wegräumung eines Zirkulationshindernisses und besonders in Neubildung eines Kollateralkreislaufes zu sehen geglaubt. Letzterer hat sich bei unseren Experimenten an Kaninchen nicht ausgebildet, aber auch ersterer Punkt kann kaum von Dauer sein. bei der schnellen und besonders intensiven Neubildung der Kapsel. Es widerspricht dem auch, daß Edebohls erst nach zehn Tagen Heilerfolge beobachtete, wo also der Neubildungsprozeß schon angefangen hat.

Edebohls selbst sagt: „Die Capsula propria bildet eine für Blutgefäße beinahe unüberwindliche Schranke zwischen der Nierenfettkapsel und dem Nierenparenchym“. Da nun aber sich zwischen beiden eine neue und zwar noch dickere und derbere Kapsel neu bildet, so ist es nicht zu verwundern, daß diese den Anastomosen mindestens ebensolche Hindernisse entgegensetzt.

Allerdings aus zwei Gründen können wir unsere Experimente nicht den am Menschen ausgeführten Operationen gleich-

setzen. Erstens haben wir ja keine chronische Nephritis erzeugen können. Dies geht bei Tieren bekanntlich gar nicht oder nur sehr schwer und unsicher. Die von uns erzeugte Nierenerkrankung entspricht, soweit dies experimentell möglich ist, dem, was man beim Menschen klinisch als parenchymatöse (akute) Nephritis bezeichnet. Nun ist aber einerseits auch bei dieser Dekapsulation empfohlen worden, von einigen — so Guiteras — sogar nur bei dieser. Und ferner sind wir wohl berechtigt, anzunehmen, daß dieselben Verhältnisse in der Neubildung der Kapsel und ihrer Gefäße, wie wir sie bei normalen und akuten nephritischen Tieren gesehen, auch bei chronisch nephritischen eintreten würden. Es ist ausgeschlossen, daß hier das Umgekehrte der Fall wäre. So sind wir wohl berechtigt, anzunehmen, daß sich auch bei chronischer Nephritis die Kapsel sehr schnell neubildet und ein ausreichender Kapillarkreislauf nicht eintritt.

Ein zweiter Einwurf könnte der sein, daß sich die Verhältnisse überhaupt nicht ohne weiteres vom Tier auf den Menschen übertragen lassen. Dies ist sicher richtig und es werden vor allem quantitative Verschiedenheiten vorliegen; so wird der Kapselneubildungsprozeß beim Menschen wohl weit langsamer verlaufen als beim Kaninchen. Immerhin, für die prinzipielle Frage lassen sich hier ebensowohl Schlüsse vom Experiment auf die menschliche Operation ziehen wie anderwärts. Zudem stimmen unsere Befunde von zwei menschlichen dekapsulierten Nieren ganz mit unseren Tierexperimenten überein.

Man könnte nun annehmen, daß für die von Edebohls und anderen beschriebenen günstigen Erfolge der Dekapsulation andere als die von ihm geltend gemachten Gründe — die wohl als nicht zu Recht bestehend anzusehen sind — vorliegen könnten. So könnte man einfach an den Erfolg der Spannungsänderung denken; dann wäre die Operation im wesentlichen auf demselben Prinzip aufgebaut, wie die von Harrison empfohlene, hätte aber vielleicht den Vorzug größerer Ausgiebigkeit. Aber einmal wäre dann auffallend — wenn auch noch erklärlich —, daß der Erfolg erst nach zehn Tagen auftreten soll. Vor allem aber weist Edebohls selbst darauf hin,

daß von dieser Entspannung nur bei akuter, nicht bei chronischer Nephritis die Rede sein könnte. Um einen Dauererfolg könnte es sich dann auch nicht handeln, denn gar bald übertrifft ja die neue Kapsel die alte. Zudem sei hier nur nochmals kurz erwähnt, daß viele Kliniker überhaupt bezweifeln, daß die günstige Wirkung nach derartigen Operationen in einer Entspannung liegen könnte.

Von anderen Autoren ist an eine noch andere Wirkung dieser Operation gedacht worden. So glaubten Pel und Jaboulay, daß sie von einer solchen auf sympathische Ganglien abhängig sei. Ebensowenig wie sich dies bisher anatomisch beweisen ließ, läßt es sich mit schließender Beweiskette leugnen. Aber auf jeden Fall spricht nichts dafür und sollte unter dieser Voraussetzung nicht auch die von Harrison angegebene Operation genügen?

Und zu allerletzt könnte man sich auch darauf zurückziehen, daß zwar anatomisch die Ursachen für die Heilwirkung der Operation nicht mit Sicherheit aufzudecken seien, diese aber doch darum einträte — geht es doch auch bei anderen Operationen, so, z. B. bei der Laparotomie bei Bauchfelltuberkulose.

Da aber setzt eben auch die Kritik in der Chirurgie selbst ein, denn dann müßten die operativen Heilerfolge mindestens eindeutig sein. Das ist aber bei der Edebohlsschen Operation keineswegs der Fall. Wird ihr doch von den meisten Seiten. wie eingangs kurz erwähnt, jede Heilwirkung abgesprochen. ein Punkt, der nicht direkt in den Rahmen unserer Arbeit gehört und auf den daher nicht eingegangen werden soll.

Nur zwei klinische Arbeiten wollen wir hier noch kurz erwähnen, eine von Tuffier und eine von Newman. Beide Autoren geben im Anschluß an unsere erste Mitteilung (in englischer Sprache) an, daß sie auf Grund klinischer Beobachtungen völlig mit unseren Schlußfolgerungen übereinstimmen. Beide glauben, daß die neugebildeten Kapseln weniger Gefäße enthalten als die alten.

Bei dieser Sachlage und da auch die experimentellen Arbeiten in ihren Resultaten nicht völlig harmonieren, scheinen uns unsere Versuche an großem Materiale und obige Literatur-

vergleichung gerechtfertigt. Ließ uns die Operation doch nicht nur direkt in ihrer Heilwirkung auf nephritische Tiere im Stiche, sondern scheinen sie uns vor allem auch bewiesen zu haben, daß die von Edebohls als Voraussetzungen angenommenen anatomischen Folgen der Operation irrige sind.

Zum Schlusse wollen wir die Ergebnisse unserer Versuche nochmals kurz zusammenfassen.

1. Die Nierenkapsel bildet sich nach Dekapsulation bald neu und übertrifft an Dicke usw. die alte beträchtlich.

2. Anastomosen der umgebenden Gewebe bezw. der neugebildeten Kapsel mit der Niere, so daß von einem ausgedehnten Kollateralkreislauf gesprochen werden könnte, bilden sich hierbei nicht.

3. Die Tiere vertragen die Dekapsulation ohne dauernde oder besondere Schädigung.

Diese drei Punkte haben auch auf vorher mit Chromammonium behandelte Tiere Bezug.

4. Die hierdurch erzeugte Nierenveränderung wurde bei Tieren durch die Operation, soweit sich dies a) klinisch b) anatomisch beurteilen läßt, weder nachteilig noch günstig beeinflußt.

Literatur.

Albarran et Bernard, Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1902. p. 756.

Anzilotti, Clinica moderna, 1903, S. 486. 493.

Asakura, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1903, S. 602.

Bassan, Contribution à l'intervention chirurg. dans les nephrit. méd. Lyon. 1903/1904.

Boncz-Osmolowsky, Russkij Wratsch. 1903. No. 21. ref. Münch. med. Wochenschr., 1903, S. 2066.

Cabot et Elliot, Boston med. and surg. Journ., 1902, 23. Oktober.

Claude et Balthazzard. Comptes rendus de la Soc. de Biolog., 1902. p. 239.

Councilman et Trillet, Presse médicale, 1904, 9. Januar.

van Cott, Medical News, 1904. p. 970. 21. May.

Edebohls, Medical News. 1899, 22. April. Medical record, 1901, 21. Dezember No. 25, übersetzt in Monatshefte für Biologie, 1902, S. 65. Medical record, 1902, p. 651. Medical record, 1903, p. 491. Heilung der chronischen Nierenentzündung usw., übersetzt von Beuttner, Genf 1903. Neue Therapie. 1903, No. 2. The Surgical treatment of Bright's descase. New-York 1904.

Ehrhardt, Mitteilungen aus den Grenzgebieten. Bd. 13. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1904, No. 25.
Emerson, Medical record, 1903, p. 917. Transact. of the Assoc. of Americ. phys. vol. 1903 18. p. 194. Journ. of Americ. med. Assoc. 1904, p. 692.
Fabris, Clinica chirurg. 1903.
Ferguson, Journ. of the Americ. med. Assoc., 1903, No. 1.
Ferrarini, Clinica chirurg. 1903.
Guiteras, New-York Medical. Journal, 1902, 17. Mai und 1903, S. 881. Ref. Monatshefte für Biologie, 1902, S. 641.
Harrison, Brit. Med. Journal, 1896, p. 418. Lancet 1896, 4. Januar. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1509.
J. Israel, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1899. Deutsche Med. Wochenschrift, 1902, S. 145. Nierenkrankheiten, 1901, S. 389.
Jaboulay-Gayet et Bassam, Archives général. de Méd., 1903, p. 2904.
Johnson, Annals of Surgery, 1903, p. 592.
Klemperer, Therapie der Gegenwart, 1901, Januar und 1903, S. 170. Deutsche med. Wochenschr., 1902, 27. Februar, S. 65.
Korteweg, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1901, S. 596.
Lennander, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1902.
Lépine, Semaine Méd., 1902, annexes p. 397.
Mongour, Journ. de Méd. de Bordeaux, 1902, 9. Februar.
Naunyn, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1900.
Newman, Brit. Med. Journal, 1904, 30. April.
Pel, Mitteilungen aus den Grenzgebieten. 1901, S. 443.
Pousson, Quatr. sess. de l'assoc. franc. d'urolog., 1899. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1901, S. 1945. Monatshefte für Urologie, 1902.
Porter, Medical Record, 1902. p. 483.
Rotsch, Medical Record, 1903, p. 830.
Rowsing, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1902, S. 283. Monatshefte für Urolog., 1902. S. 702.
Rumpler, Inaug.-Dissert. Straßburg 1903.
Senator, Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 127. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Vereinsbeilage, S. 65.
Schmitt. Med. Record, 1902, p. 404.
Stursberg, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 1903, S. 625.
Suker, Journ. Americ. med. Assoc., 1904, No. 9.
Thelemann, Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 538.
Tyson, Med. Record, 1903, p. 629.
Tyson und Frazier, Med. Record, 1903, p. 917, Transact. of the Assoc. of Amer. phys., 1903. New-York Med. Journal 1903, 10. Oktober.
Wildbolz, Corresp. Blatt f. Schweizer Ärzte 1904 Nr. 7.
Wolff. Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 46, S. 533.

IX.
Kleine Mitteilung.

Bemerkungen zu der Arbeit von Ribbert: Die Traktionsdivertikel des Oesophagus.

Dieses Archiv Bd. 178, Heft 3.

Von
Prof. Dr. Schmorl in Dresden.

In dem am 1. Dezember vor. J. ausgegebenen Heft dieses Archivs kritisiert Ribbert zum Teil sehr scharf die Rieboldsche Arbeit über Oesophagusdivertikel. Da die letztere auf meine Anregung entstanden und unter meiner Leitung ausgeführt worden ist, sehe ich mich veranlaßt zu den Ribbertschen Ausführungen Stellung zu nehmen. Ich sehe dabei vorläufig davon ab, in eine Diskussion über die eigentliche Streitfrage bezüglich der Pathogenese der Oesophagusdivertikel einzutreten, die ich trotz der neuerlichen Ribbertschen Darlegungen noch keineswegs als im Ribbertschen Sinne entschieden betrachten kann. Ich beschränke mich vielmehr auf die Richtigstellung einiger in der Ribbertschen Arbeit enthaltenen kritischen Bemerkungen, welche zu Mißdeutungen Veranlassung geben können.

1. Wenn Ribbert sagt, daß die von ihm bezüglich der Genese der Oesophagusdivertikel gemachten Angaben für Riebold nicht existierten, so ist das schwer verständlich, da sich die Rieboldsche Arbeit auf nicht weniger als acht Seiten mit der Ribbertschen Theorie und seinen Angaben beschäftigt. Es ist mir unerfindlich, wie Ribbert aus dem Satze der Rieboldschen Arbeit: „Was den ersten der von Ribbert vorgebrachten Punkte betrifft, so sind merkwürdigerweise weder Hausmann noch mir bei der an Serienschnitten vorgenommenen Untersuchung eines immerhin umfänglichen Materials solche Fälle zu Gesicht gekommen“ . . . den Schluß ziehen konnte, daß Riebold seine, d. h. Ribberts, Angaben unberücksichtigt beiseite geschoben und damit indirekt für falsch erklärt habe, zumal Riebold den oben zitierten Satz folgendermaßen weiter fortsetzt: „solche Fälle, die sich übrigens vielleicht auch auf Grund der von Zenker gegebenen Erklärung[1]) hätten deuten lassen, daß sich im Laufe vieler Jahre die Beziehungen der Divertikel zu diesen Entzündungsherden gelockert, d. h. eine alte Narbe sich ausgeglichen haben könnte“, und zumal Riebold (Seite 457 unten) sich direkt dahin ausspricht, „daß für“ allerdings „ganz außerordentlich seltene Fälle die Annahme einer kongenitalen Anlage im Ribbertschen Sinn gerechtfertigt

[1]) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

sein dürfte". Ich wüßte nicht, wie Riebold sich hätte vorsichtiger ausdrücken sollen. Zu einer eingehenden Besprechung der Ribbertschen Befunde lag für Riebold um so weniger Veranlassung vor, als die Ribbertschen Angaben, wie er (d. h. Ribbert) selbst in seiner neuesten Arbeit zugibt, allgemein und summarisch gehalten und daher auch einer genauen Nachprüfung im einzelnen nicht zugängig waren und andererseits, weil Riebold bei seinen Untersuchungen, bei denen er selbstverständlich auf die ersten Anfänge der Divertikelbildung ganz besonders geachtet hat (s. pag. 450 der Rieboldschen Arbeit), keine den Ribbertschen analoge Beobachtungen machen konnte. In letzterer Hinsicht steht übrigens Riebold nicht allein da, da weder im Berner pathologischen Institut, wo Hausmann unter Leitung von Langhans arbeitete, noch im Baseler Institut (vergl. Lehrbuch von Kaufmann, neueste Auflage), noch endlich von Brosch Befunde, wie sie Ribbert in so großer Zahl mitteilt, häufig gemacht worden zu sein scheinen.

2. Bei Kritisierung des zweiten und dritten von Riebold beschriebenen Falles weicht Ribbert in nicht unwesentlichen Punkten von der von Riebold gegebenen Darstellung ab. Ribbert sagt: „Von einem Narbenstrang ist keine Rede, trotzdem soll Zug durch geschrumpftes Gewebe vorliegen und von jener Drüse ausgehen. Wie aber ein lockeres Bindegewebe ohne Bildung eines an der beschriebenen Stelle angehefteten Stranges ein kegelförmiges Divertikel herausziehen soll, ist unverständlich." Demgegenüber lautet die Darstellung Riebolds folgendermaßen: „Eine tuberkulöse Lymphadenitis führte zu einem entzündlichen Reizzustand in der Umgebung, in dessen Folge sich eine produktive Bindegewebswucherung einstellte. Der Prozeß wurde auf die Speiseröhrenwand fortgeleitet, indem an zwei umschriebenen Stellen die Muskulatur von Bindegewebe durchwuchert und durch solches teilweise substituiert wurde. Dadurch, daß sich in der Nachbarschaft der Drüse, von der der Entzündungsprozeß ausging, Schrumpfungsprozesse[1]) entwickelten, wurde die durch das eingedrungene Bindegewebe[1]) fixierte Muskulatur ausgezerrt und mit ihr die Schleimhaut.[1]) Daß das lockere Gewebe, das sich zwischen dem schrumpfenden Bezirk und den Divertikelspitzen befand, eine Zugwirkung zu übertragen[1]) imstande war, konnte dadurch bewiesen werden, daß die Divertikel bei Fixation des unteren Endes der, wie nachträglich bemerkt sei, von der Trachea völlig abgetrennten Speiseröhre und bei Zug an der in der Gegend der Divertikel befindlichen Drüse sich vertieften.[1]) Beweis dafür, daß auch ein lockeres Gewebe eine Zugwirkung vermitteln kann, sind ferner, wie Hausmann hervorhebt, die Divertikel mit erhaltener Muskulatur — wie die beschriebenen —, bei denen es auch nur der normale, d. h. durch die lockere Submucosa bedingte Zusammenhang zwischen Muscularis und Mucosa ist, welcher die Verlagerung auch der Schleimhaut zur Folge hat." Aus dieser Darstellung Riebolds (vergl.

[1]) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

auch die nähere Beschreibung der Divertikel) geht ohne weiteres hervor, daß, wenn auch hier kein ausgeprägter Narbenstrang, so doch eine beginnende narbige Schrumpfung vorhanden war, daß also die Darstellung, die Ribbert gibt, keineswegs vollständig zutreffend ist. Wenn übrigens Ribbert diese beiden Divertikel für seine Theorie in Anspruch nimmt, so übersieht er, daß das eine derselben, bei dem die Spitze nach abwärts gerichtet war, kaum mit derselben in Einklang zu bringen ist, ganz abgesehen davon, daß in beiden Divertikeln die von der Ribbertschen Theorie postulierte vollständige Unterbrechung der Muskulatur fehlte.

3. Wenn Ribbert im nächsten Absatz seiner Arbeit weiter fortfährt: „Aber für ähnliche Fälle hat Riebold noch eine andere unmögliche Erklärung. Er meint, wenn ein Divertikel ursprünglich durch Narbengewebe bedingt wurde, so könne sich letzteres wieder in ein weiches Gewebe umwandeln, so daß man die frühere Genese nicht mehr feststellen könne. Das ist sicherlich falsch. Eine Narbe wird niemals wieder zu einem locker geflochtenen fibrillären Bindegewebe. Sie kann sich wohl dehnen, aber sie wird immer erkennbar bleiben", so entspricht diese Darstellung keineswegs den Rieboldschen Angaben und ist geeignet, die letzteren in ein schiefes Licht zu setzen. Nach den Ribbertschen Angaben muß jeder, der die Rieboldsche Arbeit nicht kennt, annehmen, daß diese Erklärung von Riebold selbst herstamme und daß er sie zur Deutung von Fällen, die er selbst beobachtet habe, herangezogen habe: dies ist aber keineswegs der Fall, denn einerseits stammt diese von Riebold nur mit großer Reserve wiedergegebene Erklärung von Zenker, worauf Riebold ausdrücklich hinweist (vergl. Zitat in Nr. 1), andererseits ist diese Erklärung von Ribbert völlig entstellt wiedergegeben und drittens nimmt Riebold diesen Erklärungsversuch Zenkers gar nicht für seine Fälle in Anspruch, was ganz unzweifelhaft aus folgender Äußerung hervorgeht: „Allerdings waren bei meinen Untersuchungen manchmal in einer Reihe von Schnitten keinerlei entzündliche Prozesse oder Residuen von solchen zu finden, aber stets[1]) ließen sich beim Weiterverfolgen der Serie schließlich doch noch solche[1]) nachweisen, von denen ganz unzweifelhaft die Divertikelbildung abhängig zu machen war." Aus dem Dargelegten ergibt sich, daß Ribbert die Anschauungen und Darlegungen Riebolds nicht richtig wiedergegeben hat.

4. Ribbert bemängelt endlich die Ansicht Riebolds, daß die von ihm, d. h. Riebold, an den Divertikeln sowie an einem in seiner Dissertation bearbeiteten Fall erhobenen Pigmentbefunde auf retrogradem Transport beruhten und bezeichnet dieselbe als falsch und unmöglich. Ribbert vertritt aber in der Frage des retrograden Transports auf dem Lymphwege einen Standpunkt, der keineswegs von allen Autoren geteilt wird. Im Gegenteil halten viele neuere, darunter sehr angesehene Autoren an der alten, von v. Recklinghausen begründeten Lehre fest. Ob daher

[1]) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

Ribbert berechtigt ist, die von Riebold vertretene Ansicht schlechthin und mit apodiktischer Sicherheit, ohne auch nur die Möglichkeit einer anderen Deutung zuzugeben, als falsch und unmöglich zu bezeichnen, erscheint mir fraglich.

Zum Schluß möchte ich nicht unterlassen, meinem lebhaften Bedauern darüber Ausdruck zu geben, daß in der Rieboldschen Arbeit der von Ribbert gerügte Ausdruck „unkontrollierbar“ stehen geblieben ist. Er ist mir bei der Durchsicht der Arbeit entgangen, sonst würde ich ihn gestrichen haben. Übrigens sei bemerkt, daß in der Rieboldschen Arbeit nicht, wie Ribbert angibt, von „unkontrollierbaren Mitteilungen“, sondern von einer „unkontrollierbaren Theorie“ die Rede ist.

Glas, die feinsten Teilchen durch Partikelchen von metallischem Gold repräsentiert werden. Es liegt nun von vorneherein sehr nahe, die Methode zum Studium der kolloidalen Lösungen anzuwenden, da man allen Grund hat, diese als Suspension feinster Teilchen in einem homogenen Medium zu betrachten; und in der Tat haben Siedentopf und Szigmondy ihre Untersuchungen auch auf solche kolloidalen Lösungen erstreckt und zwar zunächst auf die kolloidale Lösung des Goldes in Wasser. Auch hierin konnten sie feinste Goldteilchen erkennen, welche mit dem gewöhnlichen Mikroskop nicht zu beobachten sind.

Damit man kleinste Teilchen in dem homogenen Medium mit dem Ultramikroskop zur Erscheinung bringen kann, ist es notwendig, daß die Teilchen irgend eine optische Differenz gegen dieses Medium besitzen, sei es im Brechungsexponenten, sei es in der Farbe. Die größten Farbendifferenzen zeigen nun die Farbstoffe selbst, deren wässerige Lösungen zu einem großen Teil eher den kolloidalen, als den echten Lösungen ähneln. Von besonderem Interesse erschienen deshalb Siedentopf und Szigmondy die fluoreszierenden Farbstoffe, weil bei ihnen die Eigenschaft der Lichtzerstreuung in einem ganz besonders hohen Maße ausgebildet ist, denn die Erscheinung der Fluoreszenz beruht darauf, daß die Lösung solcher Farbstoffe Licht von einer für jeden Farbstoff charakteristischen Wellenlänge zerstreut. Ebenso wie ein Kegel von Sonnenlicht in einer Eiweißlösung hell aufleuchtet, so tut er es auch in der Lösung eines fluoreszierenden Farbstoffes, nur daß bei letzterem die Farbe des zerstreuten Lichtes stets die gleiche ist, während sie bei der Eiweißlösung einfach von der Natur des einfallenden Lichtes abhängt. Es liegt demnach die Vermutung nahe, daß ebenso wie beim Goldrubinglas auch beim Fluoresceïn und beim Eiweiß die lichtzerstreuende Eigenschaft auf dem Vorhandensein kleinster Partikelchen beruht. Ein Unterschied des Lichtkegels bei dem fluoreszierenden Körper und dem Eiweißkörper besteht nur darin, daß der letztere polarisiertes Licht aussendet, der erstere nicht.

Nimmt man daher als erstes Objekt der Untersuchung die Lösung eines fluoreszierenden Farbstoffes, z. B. des Fluoreszein, zur Betrachtung mit dem Ultramikroskop, was Siedentopf und

Szigmondy schon getan haben, so beobachtet man folgendes: Bei Lösungen mittlerer Konzentration, also z. B. 1 : 10000, sieht man einen prachtvoll hellgrün aufleuchtenden Lichtkegel, ohne daß man eine Inhomogenität in ihm entdecken könnte. Die Ursache davon ist offenbar die, daß die einzelnen Teilchen, an denen das Licht zerstreut wird, bei dieser Konzentration noch so dicht beieinander liegen, daß das Mikroskop sie nicht auflöst, entsprechend dem Abbé-Helmholtzschen Gesetz. Man muß demnach annehmen, daß man durch weiteres Verdünnen der Lösung schließlich zu einem Punkte kommt, wo die Teilchen so weit auseinander liegen, daß man sie einzeln erkennen kann. Wenn man nun Fluoreszein immer mehr verdünnt, so sieht man, wie schon Siedentopf und Szigmondy gefunden haben selbst bei einer Verdünnung von 1 : 100000000 noch ein leichtes Aufleuchten des Lichtkegels, ohne daß man imstande wäre, eine Inhomogenität zu entdecken. Verdünnt man noch weiter, so sieht man schließlich gar nichts mehr. Der erwartete Punkt also, den wir zu erreichen hofften, wo die diffuse Fluoreszenz sich körnig auflösen würde, ist nicht eingetreten. Wahrscheinlich sind die lichtzerstreuenden Fluoreszeinteilchen so klein und daher das von jedem einzelnen Teilchen zerstreute Licht ist so schwach, daß man bei der richtigen Verdünnung von den einzelnen Teilchen überhaupt nichts mehr sieht und man erst dann einen Lichteindruck erhält, wenn die Teilchen in so großen Mengen beisammen sind, daß dann das Mikroskop sie nicht mehr auflösen kann. Wir bedürften also einer Lichtquelle von viel größerer spezifischer Lichtintensität als die Sonne oder gar die elektrische Bogenlampe, um das Fluoreszein bei der entsprechenden Verdünnung als körnig zu erkennen.

Diese Beobachtungen waren nun der Ausgangspunkt für eine systematische Untersuchung der Farbstofflösungen überhaupt. Es zeigte sich, daß durchaus nicht alle Farbstoffe sich so verhalten wie Fluoreszein. Ich möchte die Farbstoffe nach ihrem optischen Verhalten in drei Gruppen einteilen, aus deren ich jeder nur einzelne Typen beschreiben will.[1])

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Raehlmann (Physikal. Ztschr., IV,

Besser aber als die Farbstoffe in jene drei Klassen einzuteilen, ist es, die Farbstofflösungen einzuteilen, da, wie wir sehen werden, ein und derselbe Farbstoff je nach dem Lösungsmittel oder den sonstigen näheren Nebenumständen zu jedem der drei Typen gehören kann.

Zum ersten Typus gehören die Lösungen, wie ich sie eben an dem Beispiel der wässerigen Fluoreszeinlösung beschrieben habe. Ultramikroskopisch sind mit unseren bisherigen Beleuchtungsmitteln auf keiner Weise Inhomogenitäten zu erkennen, und wenn der Farbstoff fluoresziert, so ist auch diese Fluoreszenz nicht auflösbar. Hierhin gehören die wässerigen Lösungen des Eosin, Methylenblau, Toluidinblau, Thionin, Kresylviolett, Nilblau, Magdalarot, Pyronin. Es zeigt sich nun, daß einige von diesen Farbstoffen, deren wässerige Lösung bisher noch nicht als fluoreszierend bekannt ist, bei genügender Verdünnung bei der intensiven Beleuchtung im Strahlenkegel der Bogenlampe sowohl für das bloße Auge wie mit dem Ultramikroskop intensiv fluoreszieren; Methylenblau, Thionin, Toluidinblau, Nilblau, deren Lösungen sämtlich als nicht fluoreszierend gelten, fluoreszieren auf diese Weise in den verdünnten Lösungen mit einem prachtvollen Bordeauxrot.

Das entgegengesetzte Verhalten zeigt eine andere Gruppe von Farblösungen, welche sich im Ultramikroskop so verhalten, wie eine kolloidale Goldlösung, indem sie noch in den unglaublichsten Verdünnungen ultramikroskopisch in zahllose Teilchen auflösbar sind. Ich möchte zunächst einige von den Farbstoffen nennen, deren einfach wässerige Lösung dieses Verhalten zeigt, und beschränke mich dabei auf die Aufzählung einiger Farbstoffe: das wasserlösliche Indulin, das Violettschwarz, das wasserlösliche Anilinblau und das ihm sehr nahe stehende Bayrischblau (alles sehr hochmolekulare Sulfosäuren).

In der Mitte zwischen diesen beiden Extremen steht nun eine große Anzahl von Farblösungen, bei denen man ultra-

Nr. 30, p. 884—890) hat auf Grund seiner Untersuchungen eine ähnliche Einteilung (in 4 Gruppen) schon vor mir aufgestellt. Seine in einer für Mediziner etwas fernliegenden Zeitschrift erschienene Arbeit wurde mir erst nach Absendung dieses Manuskriptes bekannt.

mikroskopisch zwar eine Inhomogenität in Form von kleinen Partikeln erkennen kann, bei denen jedoch die Partikel ihrer Masse nach nicht ausreichen, um den gesamten Farbstoffgehalt der Lösung zu erklären. Diese Farblösungen enthalten also den Farbstoff in zwei „Phasen“. Ein Teil des Farbstoffes befindet sich in optisch nicht auflösbarer homogener Form, ein anderer in Form der Suspension auflösbarer Teilchen. Einige von diesen Farbstoffen zeigen schon in hohen Verdünnungen eine beträchtliche Anzahl von Körnchen, andere erst bei stärkeren Konzentrationen. Hierzu gehören Fuchsin, Methylviolett, Neutralrot, Capriblau, Pikrinsäure. Anfänglich glaubte ich, daß die in den dünnen Lösungen dieser Farbstoffe im Verhältnis zu den Erscheinungen der Farbstoffe der vorhin beschriebenen Farbenklasse nur spärlich sichtbaren Körnchen eine Verunreinigung darstellten, denn es ist schwer zu vermeiden, irgend eine noch so klare Flüssigkeit herzustellen, bei der nicht gelegentlich das Ultramikroskop einmal ein leuchtendes Teilchen erkennen ließe, und von dessen Natur wir natürlich nichts aussagen können, ebenso wie ein gewöhnliches mikroskopisches Präparat hier und da einmal ein undefinierbares Staubteilchen zeigen kann. Aber bei diesen Farblösungen finden sich die Teilchen doch stets hierfür zu reichlich und zu regelmäßig, so daß sie zweifellos einen integrierenden Bestandteil der Farblösung darstellen. Eine Fuchsinlösung 1 : 10000, welche schon sehr intensiv rot gefärbt ist, zeigt nur spärliche Körnchen; erst bei 1 : 1000 sind sie ziemlich zahlreich.

Die total auflösbaren und die partiell auflösbaren Farblösungen sind natürlich durch alle Übergänge verbunden, und es kann die Entscheidung, zu welcher der beiden Klassen eine Lösung gehört, mitunter schwierig sein. Das liegt in der Natur der Sache.

Betrachten wir nun die färberischen Eigenschaften dieser drei Farblösungen und versuchen diese in Zusammenhang mit ihrem optischen Verhalten zu bringen (ich bezeichne also im folgenden die völlig homogenen Farblösungen als die der ersten Klasse, die teilweise auflösbaren als die der zweiten und die völlig auflösbaren als die der dritten Klasse), so fällt uns auf, daß die Farbstoffe der dritten Klasse in hohem Maße die

Eigentümlichkeit zeigen, diffus zu färben; während im allgemeinen die sauren Farbstoffe eine auffällig geringe Affinität zu den Zellkernen haben, namentlich im hitzefixierten Trockenpräparat, sind es gerade die Farbstoffe der dritten Klasse, welche davon eine Ausnahme machen. Sie färben völlig diffus, selbst im Trockenpräparat, geschweige denn im Paraffinschnitt auch die Zellkerne mit, so daß schon Ehrlich eine Kombination dreier saurer Farbstoffe herstellte, bei denen das Indulin die Rolle des Kernfarbstoffes spielt. Die Farbstoffe der ersten Klasse hingegen sind diejenigen, welche im Sinne ihrer chemischen Konstitution am distinktesten färben. Die sauren unter ihnen haben eine ausgesprochen geringe Affinität zu den Kernen (Eosin), die basischen unter ihnen sind in genügend verdünnter Lösung die reinsten Kernfarbstoffe, wenn auch graduell verschieden, aber jedenfalls alle reinere Kernfarbstoffe als die nunmehr folgenden Farbstoffe, deren wässerige Lösungen der zweiten Klasse angehören. Sie haben schon wieder eine ausgesprochene Neigung zur Diffusität (Fuchsin und Methylviolett). Man denke z. B. an Abstrichpräparate irgend welcher eiweißhaltigen Körperflüssigkeit, Sputum, Exsudate usw., und vergleiche das saubere Bild der Thionin- oder Methylenblaufärbungen mit dem diffusen Bilde einer Fuchsin- oder Methylviolettfärbung. Ich möchte jedoch diese Regel nicht als strenges Gesetz aufstellen, da es auch Ausnahmen gibt; z. B. die recht distinkt färbende Pikrinsäure ist, wenigstens in höheren Konzentrationen, partiell optisch auflösbar. Trotzdem bleibt als Regel bestehen, daß diejenigen Farbstoffe, welche an sich Neigung haben, in körniger Form aufzutreten, gerade diejenigen sind, welche am leichtesten und in am wenigsten spezifischer Weise von allen möglichen organischen Substraten adsorbiert werden.

Bisher sprach ich nur von den rein wässerigen Lösungen der Farbstoffe, hatte aber schon bemerkt, daß ein und derselbe Farbstoff je nach der Verdünnung und dem Lösungsmittel bald der einen, bald der anderen Gruppe angehören kann. Ich möchte hierfür einige Beispiele geben. Das Fuchsin gehört in einfach wässeriger Lösung der zweiten Gruppe an. Nun hat bekanntlich Ehrlich gefunden, daß die Farbkräftigkeit und damit Hand in Hand gehend die Diffusität der Färbung beim

Fuchsin durch einen Zusatz von Anilin und dergleichen Stoffen erhöht wird, so daß man zur Färbung schwer färbbarer Objekte wie der Tuberkelbazillen nur solche mit Anilin usw. versetzten Farbstofflösungen der zweiten Klasse verwendet. Wenn es nun wahr ist, daß der Grad der optischen Auflösbarkeit des Farbstoffes mit der Diffusität seiner Färbung in einem Zusammenhang steht, so müßte man annehmen, daß der Anilinzusatz möglicherweise einen Einfluß auf die optische Auflösbarkeit hat. Diese Vermutung fand ich nun vollauf bestätigt. Während nämlich, wie gesagt, eine einfach wässerige, stark verdünnte Fuchsinlösung nur relativ wenige Körnchen ultramikroskopisch zeigt, ist eine ebenso stark verdünnte Fuchsinlösung in Anilinwasser optisch vollkommen auflösbar und bietet genau denselben Anblick dar wie etwa ein gröberes Goldrubinglas. Die Bezeichnung „Schwebefällung" (Unna) für derartige Lösungen erweist sich also mit der neuen mikroskopischen Methodik als durchaus begründet.

Auch auf eine andere Weise kann man eine Fuchsinlösung aus der zweiten optischen Form in die dritte überführen, nämlich durch Zusatz einer sehr geringen Menge von Alkali. Besonders interessant ist aber auch wegen seines makroskopischen Verhaltens der Zusatz von Kochsalz unter gewissen Bedingungen. Ich schicke voraus, daß Fuchsin in wässeriger Lösung durch Sättigung mit Kochsalz vollkommen ausgesalzen wird, daß sich aber in der Hitze das Fuchsin in der Kochsalzlösung wieder löst, um beim Erkalten wieder auszufallen. Wenn man nun eine dünne Fuchsinlösung unter Sieden mit Kochsalz sättigt und dann im Wasserstrahl abkühlt, so fällt das Fuchsin nicht aus, sondern zeigt ein merkwürdiges, so viel mir bekannt, bisher noch nicht beschriebenes Verhalten. Die Lösung wird nämlich im durchfallenden Licht je nach den Umständen rotviolett bis intensiv blau-violett oder fast cyanblau, während sie im auffallenden Licht die Fuchsinfärbung behält. Diese Erscheinung erinnert außerordentlich an die der gefärbten Goldsole, und in der Tat gleicht auch das ultramikroskopische Bild völlig einer solchen. Das Fuchsin ist in Form unendlich zahlreicher, optisch auflösbarer, ultramikroskopischer Körnchen in dieser Lösung enthalten. Eine derartige

Fuchsinlösung läßt gewöhnlich nach 24 Stunden den gesamten Farbstoff schließlich doch noch flockig ausfallen.

Scharlach R (s. dieses Archiv 164) ist in Wasser unlöslich, löst sich aber in Alkohol. Eine alkoholische Lösung dieses Farbstoffes zeigt nun keinerlei Inhomogenität, sondern nur eine ganz geringe rote diffuse Lichtzerstreuung, welche man aber unter die Fluoreszenzerscheinungen rechnen muß. Wenn man nun eine solche sehr dünne alkoholische Scharlachlösung mit etwa fünf Teilen Wasser verdünnt, so fällt der Farbstoff nicht aus, es ändert sich nur die Nuance insofern, als die Lösung im Vergleich zu der alkoholischen etwas schmutziger rot er scheint. Im Ultramikroskop zeigt diese Lösung nun wiederum vollkommene Auflösbarkeit in feinste Teilchen genau wie das Goldrubinglas.

Die wässerige Lösung des Nilblau gehört, wie schon erwähnt, zur ersten optischen Klasse. Durch Zusatz von Natronlauge wird aus einer konzentrierten Nilblaulösung die freie Farbbase als roter Niederschlag ausgeschieden. In einer sehr verdünnten Nilblaulösung dagegen tritt nur der Farbumschlag nach Rot ohne Niederschlagsbildung ein. Diese rote Flüssigkeit zeigt nun ultramikroskopisch vollkommene Auflösbarkeit. Man könnte nun meinen, daß der Farbumschlag des Nilblau allein dieser optischen Änderung seines Zustandes zuzuschreiben sei. Das ist aber nicht der Fall. Denn die gelbrote (in verdünnter Lösung mehr gelbe) Lösung der Nilblaubase in Xylol zeigt ultramikroskopisch nichts weiter als eine nicht auflösbare gelbe Fluoreszenz; der Farbenumschlag allein bedingt also noch nicht die optische Auflösbarkeit.

II. Das Verhalten der Farbstoffe in gefärbten Zellpräparaten.

Schon aus den Untersuchungen von Siedentopf und Szigmondy sowie von Raehlmann geht hervor, daß das Ultramikroskop nicht ohne weiteres zur Betrachtung gröberer histologischer Objekte geeignet ist. Das liegt daran, daß überall statt scharfer Konturen mehrere Beugungsringe zu sehen sind und daher immer dann, wenn mehrere Konturen dicht beieinander liegen, die verschiedenen Beugungsringe sich überdecken

und ein unentwirrbares Netzwerk statt einfacher Linien geben. Ein sehr einfaches und demonstratives Beispiel für die Wirkung des Ultramikroskopes ist die Betrachtung eines roten Blutkörperchens. Man sieht um ein dunkles Zentrum einen ganzen Kranz konzentrischer Ringe. Viel kompliziertere Gebilde gibt schon z. B. ein gefärbter neutrophiler oder eosinophiler Leukocyt im gefärbten Präparat. Das hierbei entstehende Bild kann man sich leicht vergegenwärtigen, wenn man sich statt eines jeden Granulum eine Reihe konzentrischer Ringe um seinen eigentlichen Ort denkt. Die sich überkreuzenden Lichtringe geben ein völlig unentwirrbares flimmerndes Netzwerk von Licht und es bedarf schon einiger Erfahrung, um rückwärts aus diesem Lichtbild auf das Vorhandensein von Granulis in der Zelle zu schließen, und auch dann wird man über ihre eigentliche Form nichts aussagen können. Jedoch gibt es einzelne histologische Objekte, bei denen das Ultramikroskop auch gute Dienste leistet. Das sind solche Objekte, die sich in ihrem Wesen mehr den im ersten Teile betrachteten Suspensionen feinster Körnchen in einem homogenen Medium nähern. Als hervorragend schönes Objekt für diesen Zweck fand ich die basophilen Granulationen der roten Blutkörperchen, welche bei verschiedenen Anämien auftreten. Es fanden sich hier in einem homogenen Medium des so gefärbten Protoplasma des roten Blutkörperchens einzelne Inhomogenitäten, eben jene Körnchen, welche meist genügend weit auseinander liegen, daß die Beugungsringe, die um jedes einzelne herum entstehen, sich nicht allzu sehr überdecken. Während nun bekanntlich diese Körnchen der roten Blutkörperchen selbst im gefärbten Präparat zu denjenigen Objekten gehören, welche mit guten Objektiven manchmal eben gerade nur noch auflösbar erscheinen (wenn es auch gröbere gibt) so bilden mit dem Ultramikroskop diese Körnchen geradezu Riesenobjekte dadurch, daß man nicht sie selbst sieht, sondern konzentrische Lichtringe um diejenige Stelle, an der sie eigentlich liegen. Ja, es gelingt sogar den Präparaten, in denen die Körnchen einigermaßen zahlreich sind, sie mitunter in solchen Blutkörperchen nachzuweisen, bei denen man sie mit dem gewöhnlichen Mikroskop gar nicht oder nur mit einiger Einbildung erkennen kann.

III. Einige orientierende Bemerkungen über die Beeinflussung der Eigenfarbe durch das Ultramikroskop.

Unter vielen Bedingungen erscheinen gefärbte Objekte im Ultramikroskop nicht in der Nuance, in der wir sie makroskopisch oder im gewöhnlichen Mikroskop zu sehen gewohnt sind. Die allgemeinen Gesetze, nach denen die Farben durch das Ultramikroskop verändert werden, bedürfen wohl noch einer speziellen physikalischen Untersuchung. Nur zur vorläufigen Orientierung mögen die folgenden Bemerkungen dienen.

Farbstoffe, welche in wässeriger Lösung fluoreszieren, scheinen immer in der Farbe der Fluoreszenz aufzutreten. Eosin ist immer gelbgrün, Methylenblau je nach der Intensität der Färbung gelbrot bis kupferrot. Nicht fluoreszierende Farbstoffe, wie das Fuchsin, zeigen ein wechselndes Verhalten. Bei Anwendung der Abbéschen Zentralblende mit axialer Beleuchtung erscheint das Fuchsin gelbgrün bis grün, also in derselben Farbe, wie sie als Oberflächenfarbe bei den trockenen Kristallen des Farbstoffs auftritt. Bei gröberen Objekten, z. B. großen Bakterienhaufen, ist gewöhnlich die Mitte rot, und nach dem Rande zu wird die Farbe allmählich grünlich-gelb. Dagegen erscheinen bei der senkrechten Beleuchtung und Anwendung der Siedentopfschen Cuvette die Teilchen einer Fuchsinlösung oder mit Fuchsin gefärbte Eiweißkörnchen rot. Jedoch ist zu bedenken, daß die von den Teilchen ausgesandten Lichtstrahlen bei der Anwendung der Cuvette immer noch eine Schicht der Farblösung zu durchlaufen haben, bevor sie ins Mikroskop gelangen, wodurch die Färbung eine Modifikation erleiden kann. Hierbei erscheinen dann auch mit Methylenblau gefärbte Eiweißteilchen blau. Manche, wie es scheint, die violetten Farbstoffe, zeigen in der Cuvette nicht eine einheitliche Farbe, sondern Körnchen von verschiedener Färbung (vgl. Indulin in der Tafel VI). Beim Indulin sieht man rote und lilafarbene Teilchen. Zu einem Teil erklärt sich das daraus, daß die Farbe je nach der Einstellung der Ebene etwas variiert, zum anderen Teil haben aber die Körnchen auch unter Berücksichtigung dieser Tatsache wirklich verschiedene Farben. Ob hier nun verschiedene chemische Individuen vorliegen, oder

ob es sich um eine rein optische Erscheinung handelt, vermag ich noch nicht zu entscheiden. Diese vorläufigen Bemerkungen mögen zunächst genügen, um auf die Schwierigkeit der Beurteilung der Eigenfarbe im Ultramikroskop aufmerksam zu machen.

IV. Über das Verhalten von Eiweißlösungen im Ultramikroskop.

Die oben mehrfach zitierten Autoren haben aus naheliegenden Gründen ihre Aufmerksamkeit sogleich den Eiweißlösungen verschiedener Art zugewendet. Ich möchte nun meine Erfahrungen über Eiweißlösungen mitteilen, welche sich mit denen von Raehlmann nur in einigen Punkten, mit denen von Römer, Much und Siebert[1]) nur wenig decken. Ich beschreibe zunächst die Tatsachen. Betrachtet man unverdünntes Blutserum im Ultramikroskop, so sieht man einen hell aufleuchtenden Lichtkegel, in dem man näheres nicht differenzieren kann. Bei einer Verdünnung von 1 : 10, besser noch 1 : 100 mit physiologischer Kochsalzlösung nimmt die Helligkeit, mit der diese Lichtkegel aufleuchten, ein wenig ab, dafür sieht man aber auf einem hellen Untergrund ziemlich zahlreiche, noch heller leuchtende Körnchen in regelmäßiger Verteilung sich abheben. Bei einer noch stärkeren Verdünnung von 1 : 1000 nimmt der diffus leuchtende Untergrund an Helligkeit immer mehr ab, während die einzeln sichtbaren Körnchen immer deutlicher hervortreten. Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß die Anzahl der Körnchen bei 1000facher Verdünnung keineswegs zehnmal größer als bei 10000facher Verdünnung, sondern daß die Anzahl der sichtbaren Körnchen durchaus nicht proportional der Verdünnung abnimmt. Auch ist keineswegs daran zu denken, daß die bei der Verdünnung sichtbar werdenden Körnchen allein die optische Auflösung des vorher diffusen Lichtkegels darstellen, denn zunächst bleibt neben den Körnchen der diffus leuchtende Untergrund noch bestehen.

Verdünnt man das Serum nicht mit physiologischer Kochsalzlösung, sondern mit destilliertem Wasser, so ist über den diffusen Untergrund zunächst dasselbe zu sagen, daneben aber

[1]) Zeitschr. f. physik.-diät. Ther. 1904, Mai- und Juniheft.

treten die auflösbaren Körnchen in viel stärkerem Maße hervor als bei der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung. Bei weiterer Verdünnung werden sie nicht etwa weniger, sondern im Gegenteil zunächst bedeutend zahlreicher. So ist z. B. das Bild, welches eine 100fache Serumverdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung bietet, an Körnchenreichtum nicht im entferntesten zu vergleichen mit dem Bilde, das eine gleiche Verdünnung mit destilliertem Wasser bietet.

Eine durch Halbsättigung mit Ammonsulfat dargestellte Albuminlösung aus Blutserum zeigt verhältnismäßig recht wenig Körnchen, während eine künstlich dargestellte Globulinlösung, die an sich schon immer etwas opaleszent ist, ultramikroskopisch zahlreiche Körnchen von verschiedenster Helligkeit (d. h. also, da der Brechungsexponent der verschiedenen Eiweißteilchen als gleich angenommen werden kann, Größe) erkennen läßt.

Eine äußerst verdünnte Albuminlösung, welche nur noch sehr wenig Körnchen zeigt, bietet, wie übrigens schon Raehlmann beobachtet hat, nach dem Kochen ein ganz anderes Bild dar, indem sie von feinsten Körnchen wimmelt.

Wir kommen nunmehr zu der Deutung dieses Befundes und legen uns die Frage vor, zu welcher der drei eben angeführten Klassen eine Eiweißlösung gehört. Nach dem erwähnten Befunde ist es klar, daß wir sie nur der zweiten Klasse einreihen können, d. h. also den optisch partiell auflösbaren Lösungen. Das Eiweiß ist zunächst einmal in körniger Form vorhanden, daneben aber in einer Form, welche zwar bei höherer Eiweißkonzentration durch ein diffuses Aufleuchten des Lichtkegels eine Inhomogenität erkennen läßt, bei der aber selbst das Ultramikroskop in der heutigen Form eine optische Auflösung nicht zustande bringt. Diese Art der Inhomogenität ähnelt also der Fluoreszenz nur mit dem Unterschiede, daß eine Fluoreszenz bei hoher Verdünnung erst recht deutlich wird, während die Lichtzerstreuung der Eiweißlösung erst bei höheren Konzentrationen deutlich wird. Jedoch ist dieses abweichende Verhalten beider Lösungen für uns für die vorliegende Frage nicht von so großer Bedeutung und hängt offenbar nur mit der Tatsache zusammen, daß die fluoreszierenden Farbstoffe ein sehr viel höheres Lichtzerstreuungsvermögen haben als eine

Eiweißlösung; das Wesen eines fluoreszierenden Stoffes ist es gerade, an seinen kleinsten Teilchen einen großen Teil des auf ihn fallenden Lichtes in einer — ich möchte sagen — spezifischen Weise zu zerstreuen, während die Eiweißlösung keinen spezifischen Einfluß auf das Licht hat, sondern wohl nur infolge ihrer feinkörnigen, wenn auch selbst ultramikroskopisch nicht auflösbaren Struktur aus allgemein optischen Gründen dieses Lichtzerstreuungsvermögen zukommt. In stark verdünnten Eiweißlösungen wird diese Lichtzerstreuung so gering, daß man von ihr wenig oder nichts mehr sieht.

In jeder Eiweißlösung ist also das Eiweiß in zwei verschiedenen Zustandsphasen enthalten, erstens in auflösbarer Form, zweitens als unauflösbare Trübung. Ob es zu einem dritten Teil nicht in noch feinerer Form enthalten ist, derart, daß etwa zwischen den hypothetischen feinsten Körnchen, aus welchen sich die unauflösbare Trübung zusammensetzen muß, noch feinere Teilchen enthalten sind, welche gar keine optische Erscheinung machen, wie etwa die Moleküle irgend eines Salzes in wässeriger Lösung, von denen das Ultramikroskop gar nichts zeigt, ist zurzeit noch nicht zu entscheiden. Möglich ist es, daß die hypothetischen Körnchen der nicht auflösbaren Trübung schon die Eiweißmoleküle selbst sind, aber sicher ist, daß die optisch auflösbaren Körnchen nicht die Moleküle sind, sondern nichts weiter darstellen als den ersten Anfang einer Ausflockungserscheinung. Alles, was eine Ausflockung im Serum hervorruft, wie destilliertes Wasser oder Kochen, vermehrt die optisch auflösbaren Körnchen der Eiweißlösung, nur daß man natürlich ultramikroskopisch die Vermehrung schon früher nachweisen kann, als man makroskopisch Flocken erkennen kann. Es sei noch darauf hingewiesen, daß eine wässerige Lösung von Fuchsin in ihrem optischen Verhalten eine große Ähnlichkeit mit einer Eiweißlösung zeigt, nur daß vom Eiweiß ein relativ größerer Anteil in Form von Körnchen vorhanden zu sein pflegt als vom Fuchsin in einfach wässeriger Lösung. Ich möchte auch daran erinnern, daß auf ganz anderem Wege Siedentopf und Szigmondy zu der Anschauung gelangten, daß die optisch auflösbaren Goldteilchen des Goldrubinglases nicht die Gesamtmasse des in dem Glase enthaltenen Goldes

darstellen kann, sondern daß ein Teil des Goldes in einer überhaupt nicht sichtbaren Form in dem Glase enthalten ist.

Aus den soeben entwickelten Anschauungen über die Natur einer Eiweißlösung folgt ohne weiteres, daß die von Römer, Much und Siebert beschriebene Methode der quantitativen Eiweißbestimmung auf ultramikroskopischem Wege in ihrer Allgemeinheit nicht zu halten ist. Sie berechnen für verschiedene Eiweißlösungen gewisse Zahlen, welche angeben, bei wievielfacher Verdünnung im Gesichtsfeld nur noch drei bis vier Eiweißteilchen vorhanden sind. Nun läßt ja aber eine Eiweißlösung von genau der gleichen Konzentration, je nachdem sie z. B. in physiologischer Kochsalzlösung oder in destilliertem Wasser gelöst ist, ganz enorme Unterschiede der Körnchenzahl erkennen. Die Autoren gehen so weit, zu behaupten, daß das Ultramikroskop für die Eiweißbestimmung ebenso wertvoll sei wie der Polarisationsapparat für die Zuckerbestimmung. Davon ist natürlich gar keine Rede. Es soll nicht geleugnet werden, daß für manche praktischen Fälle, z. B. für die Eiweißbestimmung des Harns, wo wir annähernd immer eine gleiche Salzkonzentration haben und immer mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnen können, praktisch ganz gut vergleichbare Resultate erzielt werden können, jedoch scheint mir diese Methode keine erhebliche Bereicherung der quantitativen Eiweißanalyse zu sein, da sie von so vielen Bedingungen abhängig ist.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI.

Fig. 1. a Wässerige Lösung von Fuchsin 1 : 1000, b oben: wässerige Lösung von Fuchsin 1 : 10000, unten: dasselbe in Anilinwasser statt destillierten Wassers. c oben: wässerige Methylenblaulösung 1 : 10000, unten: wässerige Indulinlösung 1 : 10000, d klare Ascitesflüssigkeit, 200fach verdünnt, und zwar oben: mit 0,85 % ClNa-Lösung verdünnt, unten: mit destilliertem Wasser verdünnt.

Fig. 1 sämtliche Bilder mit Cuvette und senkrechter Beleuchtung. Spaltbreite in allen 0,1 mm, nur bei der Methylenblaulösung Spaltbreite 0,3 mm, um die Farbkräftigkeit zu erhöhen.

Fig. 2. a Mikroskopisches Bild. b Ultramikroskopisches Bild desselben Objektes bei derselben Vergrößerung (Zeiß Apochr. 2 mm, mit Abbéscher Zentralblende, Kompensationsokular 18). Methylenblau-Eosin.

Drei rote Blutkörperchen, 1 Lymphocyt, 1 eosinophiler Leukocyt, 2 punktierte rote Blutkörperchen von perniziöser Anämie.

XI.
Studien über im großen Netz des Kaninchens vorkommende Zellformen.

(Aus dem Senckenbergschen pathologisch-anatomischen Institute zu Frankfurt a. Main.)

Von
Dr. Gottfried Schwarz,
Gewes. Assistenten des Institutes.

(Hierzu Tafel VII.)

Ein beliebtes Objekt zum Studium entzündlicher Gewebsreaktion und -neubildung ist seit jeher das Peritoneum, speziell das große Netz gewesen. Man injizierte in die Bauchhöhle von Versuchstieren chemisch wirkende Flüssigkeiten, Bakterienkulturen oder deren Filtrate, Aufschwemmungen kleinster, nur mechanisch wirkender Fremdkörper (Lykopodium-, Stärkekörner) oder brachte größere, wie Holundermarkplättchen und Zieglersche Kammern ein. Und doch scheint die Deutung der erhaltenen Befunde gerade bei dieser Versuchsanordnung eine besonders unsichere sein zu müssen, da schon das normale Netz unendlich reich an den verschiedensten Zellformen ist, deren Herkunft und Wesen trotz vielfacher Untersuchungen zum Teil noch durchaus kontrovers erscheint.

Dazu kommt ein zweiter Umstand, die Schwierigkeit zu erhöhen.

Bei einem außerordentlich großen Teil anscheinend ganz normaler Versuchstiere (meistens wurden Kaninchen verwendet, und auch meine Untersuchungen erstrecken sich größtenteils auf solche) sehen wir, daß infolge verschiedener Infektionen sich die Serosa in einem Zustand meist chronischer Entzündung befindet,[1]) der es gegebenen Falles fast aussichtslos erscheinen läßt, zu bestimmen, was von den gefundenen Veränderungen experimentell gesetzt ist, was schon vorher vorhanden war.

Mit Versuchen über Fremdkörpereinheilung beschäftigt, wandte ich mein Augenmerk auch der Histologie des großen

[1]) Schon Ranvier[39] S. 354 betont, daß im Kaninchennetz fast regelmäßig Cysticercen vorkommen.

Netzes zu und will nun im folgenden berichten, was ich vielleicht zur Klärung darauf bezüglicher Fragen beitragen kann.

Technik. Wenn nicht ausdrücklich anders bemerkt, handelt es sich um Präparate, die von normalen. d. h. nicht vorbehandelten Kaninchen der verschiedensten Altersstufen gewonnen wurden.

Die Tiere wurden durch Chloroformierung getötet, die Bauchhöhle unter Vermeidung von Blutung in dieselbe geöffnet, sodann verschiedene Partien des Netzes nach der Angabe von Maximow[29] über abgeschnittene mittelweite Flaschenhälse gespannt und in die Fixierungsflüssigkeit gebracht. Bei ganz jungen Kaninchen ergaben sich allerdings Schwierigkeiten wegen der Kleinheit des Netzes. Fixierung desselben in situ liefert infolge von Schrumpfung nur minderwertige Präparate. Sobald es die Größe des Netzes nur irgend zuließ, suchte ich mir durch vorsichtiges Unterlegen von kleinen Glasplättchen zu helfen und spannte die Präparate derart aus.

Als Fixierungsmittel verwendete ich später ausschließlich warme Zenkersche Flüssigkeit, die allen Anforderungen auf Güte der Fixierung und nachfolgende Färbbarkeit am meisten entsprach. Nach Auswaschen in Wasser, Behandlung mit Jodalkohol und Alkohol von steigender Konzentration, wurden die Präparate von dem Flaschenhalse gelöst und in beliebig große Stücke zerschnitten. In diesem gehärteten Zustande ist eine Runzelung und Retraktion derselben nicht mehr zu fürchten und sie lassen sich wie gewöhnliche Schnitte färben und montieren.

Gefärbt wurde nach verschiedenen Methoden, hauptsächlich mit Unnas polychromem Methylenblau und folgender Glyzerinätherdifferenzierung, mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain, mit Pappenheims Methylgrün-Pyronin, modifiziert nach Unna, Ehrlichs Triacid und Hämatoxylin-Eosin.

Die Milchflecken (Ranviers Tâches laiteuses).

Bezüglich der normalen Serosabelagzellen kann ich auf die Untersuchungen von Ranvier, Kollossow, Muscatello u. a. hinweisen.

Die Gefäßversorgung des Netzes wurde besonders von François[14] in ausgezeichneter Weise dargelegt. Auf diesen Gegenstand kann ich hier nicht näher eingehen. Festhalten wollen wir nur, daß wir neben reichlich vascularisierten Partien solche finden, die weithin der Gefäße vollkommen entbehren.

In solchen Teilen sieht man schon makroskopisch an frischen Präparaten meist ovale, weißliche Fleckchen sich von der durchsichtigen Membran deutlich abheben. Sie sind un-

regelmäßig verstreut, oft recht nahe aneinander gerückt und erreichen eine Größe von 2 bis 3 mm, während die kleinsten nur aus wenigen Zellen bestehen.

Diese Flecken finde ich zum erstenmal bei v. Recklinghausen[47] erwähnt. Er beschreibt im Kaninchennetz „weißliche Flecken, die eine sehr dichte Anhäufung von Bindegewebskörpern in den verschiedensten Formen zeigen. Einzelne sind sehr groß, matt, spindelförmig oder etwas ramifiziert, andere rundlich, aber ebenfalls groß, andere klein, glänzend und den Lymphkörperchen ähnlich“.

Eingehender befaßte sich mit ihnen Ranvier[39,40], der sie ihres Aussehens wegen mit dem vielleicht nicht glücklich gewählten Namen „Tâches laiteuses“, Milchflecken belegte und ihnen eine wichtige Rolle bei der Gefäßbildung zuschrieb. Auf diesen Punkt will ich weiter unten noch näher eingehen. Sie treten am 4. bis 5. Lebenstage auf. Neben den gefäßbildenden Zellen (cellules vasoformatives) findet er in ihnen reichlich Bindegewebszellen und immer Lymphzellen, von denen besonders die größeren lebhafte amoeboide Bewegungen zeigen. Ihre Kerne sind manchmal doppelt, dick, unregelmäßig, gebuchtet, der Zelleib rundlich oder unregelmäßig, auch mit strahligen Fortsätzen ([39], S. 589). Er betrachtet das Netz als „große, flach ausgebreitete Lymphdrüse, deren Lymphsinus die Bauchhöhle ist.“[45].

Spuler[62] läßt die Milchflecke sich aus jugendlichen, mesenchymatischen Zellen bilden, die sich teils in Bindegewebs-, teils in Gefäßzellen umwandeln, hauptsächlich aber als lymphatische Elemente zu betrachten sind.

François[14] betont Ranvier gegenüber, daß sie auch schon beim Neugeborenen vorkommen. Sie entstehen durch Aneinanderlagerung verzweigter Bindegewebszellen, die dann polygonale Form annehmen. Der Kern rundet sich ab, häufig kommen auch zweikernige Zellen vor. Das Protoplasma ist grobkörnig, vacuolisiert, enthält oft Fremdkörper und färbt sich intensiv. Ausnahmsweise finden sich auch Lymphzellen (nach der Abbildung polymorphkernige Leukocyten). Nach ihm haben die Milchflecke Beziehung zur Bildung der Gefäßscheiden, vielleicht auch der Fettinseln.

Renaut[50] schloß sich ursprünglich bezüglich der Bildung von Gefäßen und roten Blutkörperchen in den Milchflecken der Ansicht Ranviers an, änderte aber später, wie wir sehen werden, seine Meinung vollkommen. Er unterscheidet zwischen primären und sekundären Tâches laiteuses. Die ersteren bestehen ausschließlich aus dichtgelagerten, großen Zellen, mit homogenem, glänzendem Protoplasma. Der Kern ist rundlich, färbt sich mit Hämatoxylin schwach und zeigt niemals die gelappte Form der gewöhnlichen „Lymphzellen“. Die letzteren entwickeln sich nach vollzogener Vascularisierung, was ungefähr nach vier Wochen geschehen ist, und führen reichlich Lymph- und Bindegewebszellen.

In einer späteren Publikation[52] beschreibt er als besonders charakteristisch Zellen, die er „cellules erythrophiles“ nennt, weil ihr Protoplasma eine auffallende Affinität zu Eosin hat, mit dem es sich ähnlich wie Hämoglobin, nur in etwas düstererem Ton färbt. Häufig anastomosieren sie miteinander. Die Kerne zeigen große Chromatinbrocken. Auch er fand nicht selten zweikernige Formen. Die Vermehrung findet wahrscheinlich durch amitotische Zellteilung statt, Mitosen sind sehr selten. Diese Zellen finden sich auch isoliert, entfernt von den Milchflecken, runden sich dann ab und zeigen häufiger Mitosen.

Außerdem können auch noch Zellen auftreten, die Renaut mit den „cellules interstitielles“ des Netzes identifiziert. Als solche beschreibt er Zellen mit langem, geradem Zellleib, in dessen Mitte der dunkle Kern liegt. Sie liegen zerstreut im Netz „wie in Wanderung“ und legen sich auch den Gefäßen an. In den Milchflecken sind sie verzweigt.

Nach Marchand[27] bilden sich die Tâches laiteuses durch Aneinanderlagerung der langgestreckten Clasmatocyten, die in mitotischer Vermehrung große, rundliche oder polygonale Zellen bilden, die den großen, einkernigen Leukocyten gleichen. Anfangs sind die Milchflecke scharf begrenzt, später lockern sich die Ränder, es tritt Vascularisierung und Bildung lymphoider Elemente hinzu.

Nach Jolly[20] sind sie aus Lymphzellen zusammengesetzt, die aber darum noch nicht als leukocytäre Wanderzellen zu betrachten sind. Sie entstehen wahrscheinlich an Ort und

Stelle, da man auch beim ausgewachsenen Tiere häufig Mitosen in ihnen findet. Außerdem kommen typische Plasmazellen vor, mit Übergangsbildern aus der ersten Zellart, aus der sie durch Protoplasmadifferenzierung entstehen. Darüber, wie die erste Anlage der Milchflecke vor sich geht, sagt er nichts. Auch er vergleicht sie übrigens mit Miniaturlymphdrüsen.

Wenn auch die Autoren über die Genese der Tâches laiteuses nicht einig sind (v. Recklinghausen und François z. B. leiten sie von Bindegewebszellen, die anderen zum großen Teil, d. h. in ihren charakteristischen Elementen von leukocytenähnlichen Zellen, im weitesten Sinne ab), so sehen wir doch, daß alle große, hellkernige, mehr weniger abgerundete Zellen als wesentlich annehmen.

Am besten wird es wohl sein, ihren Entwicklungsgang zu verfolgen, um dann ihre Bedeutung feststellen zu können.

Schon im Netze des neugeborenen Kaninchens, das, ohne die große Kurvatur des Magens zu überragen, der hinteren Wand desselben dicht anliegt, sieht man die größeren Gefäße von einer dichten adventitiellen Scheide umgeben. Sie wird von parallel mit ihnen verlaufenden, spindelförmigen Bindegewebszellen und ähnlich gestalteten Zellen gebildet, über deren Herkunft wir noch weiter unten sprechen werden. Zwischen diesen sind reichlich Wanderzellen leukocytärer Natur in Haufen oder in dichten, rosenkranzartigen Reihen gelagert. Diese Zellen entsprechen ihrem Aussehen nach ganz den farblosen Blutzellen, die man in den Gefäßen in ziemlicher Menge neben den fast durchwegs kernlosen roten Blutkörperchen findet. Da sie in ihrer Lagerung so innige Beziehung zu den Gefäßen zeigen, liegt es nahe, ihr Auftreten im Gewebe auf Emigration aus den Blutbahnen zurückzuführen. Doch ist es wohl möglich, daß wenigstens ein Teil von ihnen aus der Nachbarschaft in der Kontinuität des Gewebes direkt eingewandert ist, ohne im Blut zirkuliert zu haben. Eine Entscheidung ist kaum herbeizuführen und dürfte auch nicht von großer Bedeutung sein.

Unter diesen Zellen kann man leicht verschiedene Typen feststellen. 1. Kleine, runde Zellen, mit kaum angedeutetem Protoplasmasaum und rundem Kern, die den kleinen Lymphocyten entsprechen. Nur erscheint ihr Kern heller, hat weniger, feinere Chromatinkörner, die Kernmembran hebt sich schärfer und deutlicher ab. 2. Zellen ganz ähnlich wie die ersten, nur wesentlich größer, den großen Lymphocyten entsprechend. 3. Zellen mit breiterem, homogenem Protoplasma und gebuchtetem Kern, der etwas chromatinärmer ist, als der der unter 1 und 2 beschriebenen Formen. Diese sind den großen einkernigen Leukocyten gleichzustellen und 4. polymorphkernige pseudoeosinophile Leukocyten.

So leicht es ist, diese Typen zu beschreiben, so schwer, ja unmöglich erscheint es, eine feste Grenze zwischen ihnen ziehen zu wollen, wenigstens zwischen den drei ersterwähnten Arten.

Man sieht Lymphocyten, bei denen der sonst runde Kern eine mehr oder weniger tiefe Einkerbung trägt, die Anordnung und Reichlichkeit des Chromatins ist eine ganz wechselnde, ebenso auch die Breite des Protoplasmasaumes, so daß man immer leicht Zwischenformen zwischen all diesen Zellen sehen wird. Anders scheint es allerdings mit jenen vom Typus der polymorphkernigen Leukocyten zu sein. Bei Methylenblaufärbung tritt ihre Sonderstellung nicht so deutlich hervor, bei der Darstellung mit Hämatoxylin-Eosin aber, wenn auch ihre Granula nicht immer distinkt gefärbt sind, erscheint das Protoplasma hellrot, fast wie das der Erythrocyten, während das der anderen Zellen einen düster violetten Ton annimmt. Auch ihr Kern färbt sich intensiver, und so sah ich, wenigstens bei Hämatoxylin-Eosinfärbung, niemals Zellen, die als Übergänge hätten gedeutet werden können. Es ist wohl möglich, daß auch rundkernige Wanderzellen bei ihrer Wanderung durch enge Gewebsspalten, Epithelien etc. eine polymorphe Kerngestalt annehmen, deswegen kann man aber noch nicht behaupten, daß sie zu polymorphkernigen, i. e. granulierten Leukocyten geworden sind, wie es u. a. Saxer bei seinen Untersuchungen an Embryonen getan hat. Keineswegs läßt sich aus diesen Bildern erschließen, in welchem Zusammenhange die einzelnen Formen untereinander stehen. Auch ihre Verteilung ist eine ganz unregelmäßige, so daß an einigen Stellen Zellen von lymphocytärem, an anderen solche von leukocytärem Habitus überwiegen. Immer aber sieht man unter ihnen recht zahlreiche Zellen in mitotischer Teilung begriffen.

Auch in die gefäßlosen Partien des Netzes verteilen sich diese Elemente, und eine Zahl von ihnen scheint dort verschiedene Veränderungen eingehen zu können, so weit man es aus vorhandenen Zwischenformen schließen kann. Die Zellen geben ihre rundliche Form auf, werden spindelförmig oder verzweigt, das Protoplasma wird reichlicher, verliert seine Homogenität und führt kleine Vacuolen, auch der Kern streckt sich, und so sehen wir dann Zellen, die schon oben als Bestandteile der adventitiellen Gefäßscheiden erwähnt, mit den „Clasmatocyten" zu identifizieren sind und noch später eingehende Besprechung finden sollen.

Mehr interessiert uns jetzt das Schicksal eines anderen Teiles dieser Zellen. Noch nicht beim Neugeborenen, aber in den ersten Tagen, ungefähr vom 4. bis 6. ab, sehen wir sie an den Gefäßen, meist um feinste Kapillaren oder auch ganz unabhängig von ihnen, zu kleinen Gruppen aneinander gelegt. Sie sind da, besonders die zentralen, größer, das Protoplasma, meist homogen, manchmal auch fein vacuolär, färbt sich intensiver, sowohl mit Methylenblau als auch Eosin, die einzelnen

Zellen beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Gestalt und haben polygonale Formen angenommen (Taf. VII Fig. 2). Dies sind die ersten Anlagen der Milchflecke. Sie sind nach der Peripherie scharf begrenzt und haben im ganzen eine ovale Gestalt. Ihre Zusammensetzung ist in diesem Stadium eine durchaus einheitliche. Ihr Wachstum mag auch durch Anlagerung neuer, zugewanderter Elemente stattfinden, großenteils aber geht es sicher durch indirekte Teilung der Zellen vor sich. Ebenso wie in den isolierten Zellen, sieht man auch in denen der Milchflecke sehr oft Einschlüsse, die meist als Erythrocyten oder polymorphkernige Leukocyten und deren Zerfallsprodukte aufzufassen sind, und auch in solchen Phagocyten kann man Mitosen beobachten (Taf. VII Fig. 23).

Nie konnte ich es sehen, daß sich die Tâches laiteuses durch Aneinanderlagerung der Clasmatocyten bilden, wie es Marchand beschreibt. Daß François sie aus Bindegewebszellen hervorgehen läßt und alle Übergänge zwischen ihnen findet, erklärt sich daraus, daß er wahrscheinlich, wie aus seiner Beschreibung hervorgeht, die oben beschriebenen Spindelzellen, die mit den Clasmatocyten und wohl auch mit Renauts „Cellules interstitielles" identisch sind, für Bindegewebszellen hält. Dann aber kann er leicht in den gewöhnlichen runden Wanderzellen, die wir als gemeinsame Stammform aufgefaßt haben, ein Zwischenglied finden.

Wir wollen nun zur Betrachtung der Milchflecke des ausgewachsenen Tieres übergehen.

Wie schon Ranvier feststellte, zieht der Serosabelag ohne Unterbrechung über sie hinweg. Schon auf den ersten Blick unterscheiden sich die des ausgewachsenen Tieres von denen des jugendlichen durch den Mangel der scharfen, fast linearen Begrenzung. Sie gehen mehr allmählich in die zellarme Umgebung über. Ferner ist auch ihre Zusammensetzung eine ungemein kompliziertere, aus den verschiedenst gearteten Elementen bestehend.

Regelmäßig sieht man in größerer Zahl Zellen mit großem, rundlichem Kern (Taf. VII Fig. 3a). Er ähnelt dem der Serosabelagzellen, ist aber runder, schärfer konturiert und hat größere und dunklere Chromatinkörner. Das Chromatinnetz ist äußerst spärlich und zart, das Protoplasma feinkörnig.

Diese Zellen sind nicht allseitig scharf begrenzt, sondern anastomosieren miteinander durch schmalere Brücken oder indem das Protoplasma breit in das der Nachbarzellen übergeht. Man kann wohl, wie es Dominici[10] tut, von einem „Plasmodium", das diese Zellen bilden, reden. Andere Zellen (Fig. 3b Taf. VII), deren Kern ebenso gebaut ist, haben sich offenbar, manchmal geht das aus ihrer Lagerung deutlich hervor, von dem Syncytium losgelöst. Ihr Protoplasma färbt sich dunkler, erscheint dichter, mehr homogen und hat schon oft einen ganz geradlinigen Kontur. Mitosen sieht man in diesen beiden Zellarten nicht häufig, öfters dagegen in den folgenden.

Es sind meist kleinere Zellen (Fig. 3c Taf. VII), als die bisher beschriebenen, mit rundlichem oder gebuchtetem Kern, der dunkler erscheint, ebenso wie das Protoplasma, das scharf begrenzt ist. Die Zellen sind rund, oval, manchmal mit einer ausgezogenen Spitze. Im ganzen stimmen sie mit den großen einkernigen Leukocyten des Blutes überein. Ferner sieht man typische Plasmazellen (Fig. 3d Taf. VII) und Lymphocyten in jeder Größe, oft mit verhältnismäßig breitem Protoplasmasaum (Fig. 3e Taf. VII). Ein fast regelmäßiger Bestandteil sind auch ganz schmale, spindelförmige Zellen vom Charakter der „Clasmatocyten" (Fig. 3f Taf. VII).

Die zuletzt angeführten Zellformen kommen regelmäßig auch außerhalb der Milchflecke im Netze vor, doch ist ihre Beziehung zu ihnen eine auffallende, insofern ihr Auftreten dortselbst ein besonders gehäuftes ist. Dadurch wird der Gedanke ein genetisches Verhältnis zwischen ihnen und den Tâches laiteuses herzustellen, sehr nahegelegt. Um aber ein solches sicherzustellen, sind wir wieder in erster Linie auf Übergangsbilder angewiesen, und so mißlich dieser Umstand sein mag, wir können des Behelfes hier, wie so häufig, nicht entraten. Andererseits, trotz anerkannter genetischer Beziehung zwischen zwei Zellarten, kann das Suchen nach deutlichen Zwischenformen ein vergebliches sein. So ist es z. B. der Fall bei der Bildung der kleinen Lymphocyten in den Lymphdrüsen, und doch ist Flemmings Lehre heute fast allgemein akzeptiert. Nicht zufällig habe ich gerade dieses Beispiel angeführt, sondern deswegen, weil die Tâches laiteuses, wie schon andere Autoren hervorgehoben haben, eine gewisse Ähnlichkeit mit den Lymphdrüsen zu haben scheinen. Doch sind die Verhältnisse, beeinflußt von anderen morphologischen, vielleicht auch funktionellen Bedingungen, weitaus komplizierter und weniger übersichtlich.

Ich will nun versuchen, indem ich im Verlaufe auf die Morphologie der einzelnen Zellformen noch näher eingehe, uns ein Bild der verschiedenen Entwicklungsreihen zu machen.

In den zuerst beschriebenen Zellen mit großen, hellen Rundkernen, haben wir wohl, als den am wenigsten differenzierten, die Stammform zu sehen. Von dem Syncytium isolieren sich einzelne Zellen, zunächst ohne wesentliche Veränderung, außer daß sie schärfer begrenzt werden. Sie können wir

ziemlich bestimmt mit Renauts „Cellules erythrophiles" identifizieren. Wie vermehren sich nun diese Zellen und welche weitere Veränderungen gehen sie ein, sei es durch differenzierende Teilung, sei es durch Alterung?

Mitotische Teilungen kommen zweifellos vor, sind aber, wie erwähnt und wie auch Renaut hervorhebt, recht selten. Hingegen sehen wir die verschiedensten Kernformen, wie sie für amitotische Teilung charakteristisch sind, und zwar an den isolierten wie an den nicht isolierten Zellen (Fig. 5, 8, 12, 38 Taf. VII).

Den Teilungserscheinungen scheint oft eine Streckung und Verkrümmung des Kernes vorauszugehen, so daß es zu den allerbizarresten Formen desselben kommt. Häufig sehen wir auch Zellen mit dem typischen „noyaux bourgeonnant" der Autoren und Lochkernen (Fig. 4, 6, 7, 9 Taf. VII).

Nicht oft gelingt es, während oder nach Zerschnürung des Kernes auch eine solche des Protoplasmas zu beobachten (Fig. 12, 38 Taf. VI). Doch daß diese tatsächlich häufiger eintritt, möchte ich aus folgendem schließen.

Mehrkernige Zellen sind nicht selten, auch solche mit 6 oder 7 Kernen kommen vor.

Die Kerne können noch miteinander in Verbindung stehen, sei es durch breitere Brücken oder durch ganz feine Fäden (Fig. 35 Taf. VII.) oder sind vollständig getrennt und dann ganz unregelmäßig innerhalb des Zellkörpers verteilt oder kranzartig an der Peripherie desselben angeordnet, wobei sie sich wohl auch mit ihren Enden überlagern (Fig. 13 Taf. VII). Wie die Zellen mit Lochkernen etwa zur Bildung mehrkerniger Formen führen können, veranschaulicht Fig. 6, 7, 9 auf Taf. VII. Nicht ausgeschlossen erscheint es, daß sie z. T. auch durch mitotische Kernteilung entstehen. Wenigstens sah ich einmal eine Zelle mit zwei ungleichgroßen Kernen (Fig. 10 Taf. VII) und schön entwickelten Chromosomen, die sich wahrscheinlich am Ende der Anaphase befand. Von einer Teilung des Protoplasmas war noch nichts zu sehen. Alle diese Riesenzellen entsprechen ganz denen, wie sie Saxer[54] aus den Lymphdrüsenanlagen und sonstigen Organen von Embryonen abbildet. Ihre Kerne sind immer kleiner, als die der Stammzellen, sonst aber von demselben Aussehen.

Nun sind aber die Riesenzellen keineswegs so zahlreich, daß man in ihnen das alleinige Endprodukt der anscheinend so häufig auftretenden direkten Kernteilung sehen könnte, sondern man muß schon auf Grund dieses Mißverhältnisses annehmen, daß der Kernteilung auch meistens eine Zellteilung folgt.

Dies wird um so wahrscheinlicher, als man die fraglichen Teilungsprodukte so oft zwischen den Zellen mit eingeschnürten Kernen findet.

Daß man den Prozeß in seinen letzten Phasen recht selten sieht, mag seinen Grund darin haben, daß die Teilung des Protoplasmas schneller vor sich geht, als die des Kernes, oder daß unter Einwirkung des Fixierungsmittels die eventuell noch bestehende protoplasmatische Verbindungsbrücke leicht durchreißt. Immerhin ist es möglich gewesen, vereinzelt Zellen auch in diesen Stadien zu beobachten (Fig. 12, 38 Taf. VII).

Ob die Riesenzellen durch weitere Verschmelzung ihrer Kerne, wie es Saxer für seine Objekte annimmt, auch wieder einzelliges Material liefern können, will ich dahingestellt sein lassen. Anhaltspunkte für eine solche Annahme konnte ich nicht gewinnen.

Auf die eben beschriebene Weise, vorwiegend durch direkte Teilung der „Stammzellen" entstehen also, wie ich glaube, Zellen vom Charakter der großen einkernigen Leukocyten, mit meist rundlichem oder gebuchtetem, hellem Kern, die sich von den Stammzellen, abgesehen von ihrer geringeren Größe, besonders durch dunklere Färbung und homogenere Struktur des Protoplasmas unterscheiden.

In den leukocytenähnlichen,[1]) wie überhaupt den kleinkernigen Elementen der Tâches laiteuses finden sich Mitosen recht häufig.

Es entsteht nun die Frage, auf welche Weise die Zellen von Lymphocytencharakter, die doch einen regelmäßigen Bestandteil der Tâches laiteuses bilden, entstehen. Auch hier ist es bei diesen Zellen nicht möglich, die einzelnen Typen streng voneinander zu scheiden. Die meisten von ihnen entsprechen wohl vollkommen den kleinen Lymphocyten des Blutes, haben einen kleinen, runden Kern mit groben, dicht gestellten Chromatinbrocken und einen ganz schmalen, oft kaum sichtbaren Protoplasmasaum. Bei anderen aber ist der Kern unter Beibehaltung seiner charakteristischen Struktur in die Länge gezogen oder gebuchtet, das Protoplasma reichlicher, oft mit pseudopodienartigen Fortsätzen versehen, ohne dabei mehr als

[1]) Wenn hier wie im folgenden von Leukocyten und leukocytenähnlichen Zellen schlechthin die Rede ist, so sind, wo nicht ausdrücklich anders bemerkt, die einkernigen, nicht granulierten Formen incl. Lymphocyten gemeint.

gewöhnlich Granoplasma zu führen.[1]) Dieselben Abweichungen vom Grundtypus sieht man auch bei den weit seltener vorkommenden großen Lymphocyten. Schließlich treten nur zu oft Zellen auf, von denen man nicht sagen kann, ob sie den großen einkernigen Leukocyten oder den Lymphocyten zuzurechnen sind, da ihre Kernstruktur weder der einen noch der andern entspricht, sondern was Reichlichkeit und Anordnung des Chromatins anbelangt, die verschiedensten Grade zeigt.

Auf welche Weise sich diese Zellen im Detail bilden, erscheint ebenso schwierig festzustellen, wie z. B. in den Lymphdrüsen, wo der Vorgang durch die regelmäßige Anordnung der Elemente sogar an Übersichtlichkeit gewinnt, wo durch verschiedene Umstände bedingt, vielleicht die Raumbeschränkung oder die kompliziertere und eingreifendere Präparationsmethode, die Mannigfaltigkeit der Formen keine so außerordentlich reichhaltige zu sein scheint.

Hier wie dort sind wir gezwungen, ich gebe zu mit noch weniger Bestimmtheit, aus dem beständig Nebeneinander-Vorkommen so differenter Typen auf ein Auseinander-Entstehen zu schließen. Und zwar müssen wir annehmen, daß dem Vorgang in den Lymphdrüsen entsprechend die groß- und hellkernigen Formen die klein- und dunkelkernigen durch differenzierende, wohl meist indirekte Teilung liefern, d. h. daß die Zellen im Verlaufe der Teilung ihren Charakter ändern. Gerade aber das so häufige Auftreten von die Grenzen verwischenden Zwischenformen läßt es nicht ausgeschlossen erscheinen, daß die Zellumwandlung auch direkt durch Reifung vor sich gehen kann. Daß sich übrigens auch Lymphocyten amitotisch teilen können, machen Bilder, wie Fig. 14, Taf. VII eines wiedergibt, wahrscheinlich.

Zu den fast regelmäßigen Bestandteilen der Milchflecke gehören auch, wie schon erwähnt, Plasmazellen. Da sie weiter unten eingehende Besprechung finden sollen, sei hier nur folgendes bemerkt. Ihre Lagerung ist eine ganz unregelmäßige, sie finden sich vereinzelt oder in Haufen, meist umgeben von kleinen Lymphocyten oder mit diesen vermengt. Mitosen sind in ihnen häufig. Hervorheben möchte ich, daß die Aufnahme oder Bildung von Granoplasma in Zellen von jeder der be-

[1]) Man sieht auch Bilder, die daraus denken lassen, daß Lymphocyten in amöboider Bewegung fixiert werden. (Fig. 15, Taf. VII.)

schriebenen Arten stattfinden kann, d. h. in Zellen mit reichlichem oder spärlichem Protoplasma, mit großem oder kleinem, hellem oder dunklem Kern, daß es aber in den Zellen mit der bekannten kleinen, chromatinreichen Kernform fast ausnahmslos am stärksten entwickelt ist, so daß schon aus dem Grunde diese Zellen als Typus der Plasmazellen hinzustellen wären.

Was dann noch die häufig innerhalb der Tâches laiteuses vorkommenden Clasmatocyten, die im nächsten Abschnitte behandelt werden sollen, anbelangt, so hat es den Anschein, als würden auch sie sich zum Teil direkt aus den großkernigen Zellen durch Streckung bilden können, da man oft Zellen sieht, die sich nur durch die Chromatinarmut des Kernes von typischen Clasmatocyten mit dunklem, stäbchenförmigem Kern unterscheiden.

Wenn es auch nicht möglich war, die Einzelheiten der Genese und des Zusammenhanges der verschiedenen Zellformen mit Sicherheit zu bestimmen: daß alle diese Zellen an Ort und Stelle, in den Milchflecken, entstehen, scheint mir in keiner Weise zweifelhaft zu sein. Selbstverständlich muß dies für jene Autoren sein, die den lymphocytären Blutelementen die Emigrationsfähigkeit aus den Gefäßen absprechen. Aber auch sonst, wenn man dies nicht tut, muß man diese Annahme akzeptieren. Dafür spricht schon der Umstand, daß die Zellen gerade an diesen Stellen gehäuft vorkommen, wobei Zeichen von Zellvermehrung genügend vorhanden sind, um die Menge zu erklären, und zwar auch unter normalen Verhältnissen vorkommen, so daß man an eine von gewissen, umschriebenen Bezirken des Netzes ausgeübte positive Chemotaxis kaum denken kann, die ein Zuströmen von emigrierten Elementen bedingen möchte.

Aber noch ein zweites Moment mag diese Anschauung unterstützen. Ich verfüge über Präparate, in denen die nächste Umgebung der Gefäße von polymorphkernigen Leukocyten geradezu überschwemmt ist, während sie weiter von ihnen entfernt auch in den gefäßlosen Tâches laiteuses vollkommen fehlen. Diejenigen Zellen also, deren Auftreten im Gewebe notorisch allein auf Emigration zurückgeführt werden muß, beschränken sich in ihrem Auftreten auf die Umgebung der Gefäße. Die einkernigen Elemente hingegen, die auch ander-

weitiger Herkunft sein können, sind wie gewöhnlich in erster Linie in den gefäßlosen Tâches laiteuses zu finden, sonst nur in normaler Weise in den übrigen Teilen des Netzes verstreut. Dieses Verhalten scheint mir mit Sicherheit die Entstehung dieser Zellen im Gewebe zu beweisen. Und dieser Gedanke hat nichts Befremdliches, wenn wir die Milchflecke, wie es auch schon andere Autoren getan haben, als lymphatische Organe auffassen, die mit den Lymphdrüsen trotz mancher Verschiedenheit in Parallele zu stellen sind.

Erwähnen möchte ich noch, daß der Anteil, den die einzelnen Zellarten am Aufbau der Milchflecke nehmen, ein sehr wechselnder ist, besonders was die kleinkernigen Zellen, wie kleine Lymphocyten und Plasmazellen, anbelangt, und daß auch die Lebhaftigkeit der Zellproduktion, soweit sie im Auftreten von Mitosen und amitotischen Zellteilungsbildern zum Ausdrucke kommt, sehr schwankt.

Dieselben Elemente wie in den gefäßlosen Tâches laiteuses finden sich aber auch häufig an den Gefäßen, besonders in den Maschen der reich verzweigten, feinsten Kapillarnetze, und spielen dort dieselbe Rolle.

Hier wie dort findet auch normalerweise ein äußerst lebhafter Zelluntergang statt, und dementsprechend sehen wir, wie sich fast alle Zellformen, von den Plasmazellen und typischen Lymphocyten abgesehen, mit Zelltrümmern beladen können.

Hauptsächlich war es mir darum zu tun, zu zeigen, daß im großen Netze des Kaninchens regelmäßig Elemente vorkommen, die einkernige Zellen von leukocytärem Charakter liefern. Dieselben können sich in dem ganzen Organe verbreiten, spielen eine Rolle als Phagocyten (Makrophagen), gelangen auch an die Oberfläche des Netzes, besonders über den Tâches laiteuses und so in die freie Bauchhöhle. Ob sie auch auf dem Wege der Lymphbahnen oder durch direkte Immigration[1]) in die Gefäße kommen und als gleichwertige

[1]) Daß dies möglich wäre, zeigen uns u. a. die Beobachtungen Saxers.[54] Er sah, wie rote Blutkörperchen, die in den aus Anhäufungen primärer Wanderzellen bestehenden Blutbildungsstätten entstehen, mit

Elemente mit den Produkten der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes zirkulieren können, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, doch erscheint es durchaus wahrscheinlich.

Wenn man nun bedenkt, wie innerhalb des Netzes stets reichlich Zellen neu gebildet werden und auch untergehen, so scheint seine physiologische Bedeutung bis jetzt noch nicht genügend gewürdigt zu sein. Doch möchte ich diesbezüglich auf eine vor kurzem erschienene Arbeit von Renzi und Boeri[53] verweisen, die die Rolle des Netzes als Schutzorgan beleuchtet.

Die Clasmatocyten.

Ich komme damit zur Besprechung einer Zellart, die vor einer Reihe von Jahren unter eigenem Namen als eine besonders charakterisierte hingestellt wurde, über deren Natur aber zurzeit noch die größte Unklarheit herrscht. Ein Teil der Autoren ist bestrebt, sie mit anderen, genauer definierten Zellen zu identifizieren, andere hingegen halten an ihrer Sonderstellung fest, während man in ihnen vielleicht nur eine in funktioneller Anpassung auftretende Erscheinungsform sonst weit verbreiteter Elemente zu sehen hat.

Es erscheint angebracht, einen kurzen historischen Rückblick vorauszuschicken.

Ranvier[41 bis 45] beschrieb zuerst im Jahre 1890 unter dem Namen Clasmatocyten eine Zellart, die er äußerst zahlreich im Bindegewebe und den serösen Häuten von kleinen Säugern und Amphibien, besonders schön entwickelt bei letzteren, fand. Er verwendete zu ihrer Darstellung Fixierung mit einprozentiger Osmiumsäure, Färbung mit Methylviolett und untersuchte ohne Aufhellung in Wasser.

So sah er Zellen, die durch ihre enorme Größe — sie hatten bis 100 μ Länge — und die intensive Färbung ihres Protoplasmas auffielen. Sie sind langgestreckt und zeigen zahlreiche Verzweigungen „composés d'ilôts de granulations reliés les uns des autres par des filaments". „Ces ilôts ou renflements ont un volume variable, ils sont irréguliers et contiennent des granulations fines, arrondies et pressées les unes contre les autres." (5, p. 122.) Die Protoplasmafortsätze sind also aus einer Reihe von verschieden großen Anschwellungen zusammengesetzt, die durch protoplasmatische Fäden miteinander in Verbindung stehen und feine, rundliche

Umgehung der Lymphwege direkt in Zirkulation gelangen, indem sie die Gefäßwand durchwandern.

dicht gedrängte Granula enthalten. Die Fortsätze endigen in leicht knopfförmigen Anschwellungen, wie sie auch an ihren Längsseiten hervortreten. Durch das Dünnerwerden und ganz Verschwinden der Verbindungsfäden können Teile der Zellen isoliert werden. Dieser Vorgang (Clasmatose) wird als charakteristischer Sekretionsprozeß aufgefaßt, bei dem jedoch der Kern und das ihn zunächst umgebende Protoplasma intakt bleiben, so daß sich die Zelle wieder regenerieren kann.

Der Zellkern ist gestreckt, unregelmäßig, chromatinreich. Anastomosen zwischen den einzelnen Zellen bestehen niemals. Bei der angewandten Technik färbt sich der Zellkörper in einem dunkel-rotvioletten Ton, im Gegensatz zu dem helleren und mehr bläulichen der übrigen Zellen. Amöboide Bewegungen konnte Ranvier an den Clasmatocyten nicht wahrnehmen, obwohl sie nach Injektion von Zinnober in die Bauchhöhle die Körnchen aufnehmen. Sie sind seßhaft gewordene Leukocyten, die sich aber unter Einwirkung eines entzündungerregenden Agens (Injektion von $AgNO_3$-Lösung in die Bauchhöhle von Kaninchen) in ihre ursprüngliche Form zurückverwandeln und so an der Eiterbildung lebhaft Anteil nehmen. Wenn er Peritonaeallymphe des Frosches längere Zeit bei einer Temperatur von 25° C in der feuchten Kammer hielt, verlor ein Teil der Leukocyten seine Beweglichkeit unter Bildung von Protoplasmafortsätzen und erschien nach Fixierung und Färbung als Clasmatocyten. Im Kaninchennetz kommen Mastzellen neben den Clasmatocyten nicht vor, doch ist es, ich folge noch immer der Darstellung Ranviers, immerhin möglich, daß die Mastzellen eine Art von Clasmatocyten sind.

Diesen Anschauungen schließen sich Cornil[5] und Renaut[50] voll und ganz an.

Marchand[25] beschreibt dann im Netze junger Kaninchen Zellen, die er mit Ranviers Clasmatocyten identifiziert, weil dessen Beschreibung auffallend auf sie paßt und, wie er später hervorhebt, überhaupt keine andere Zellart auftritt, die mit ihnen verwechselt werden könnte. Sie sind langgestreckt, spindelförmig oder verästelt, mit chromatinreichem, länglichem Kern, der oft gekerbt ist. Das Protoplasma ist zart granuliert, meist von kleinen Vakuolen durchsetzt, und von ihm schnüren sich auch einzelne Fragmente ab. Diese Zellen liegen im Netze unregelmäßig verstreut, legen sich aber besonders jungen Gefäßsprossen dicht an und tragen so zur Bildung ihrer adventitiellen Scheide bei. Sie stammen wahrscheinlich von Saxers „primären Wanderzellen“ ab. Eine Beteiligung an der Eiterbildung ist ihnen nicht zuzusprechen.

Maximow[29, 30] hält ebenfalls eine im subcutanen Gewebe und großen Netze von Kaninchen auftretende Zellform, die langgestreckt, oft verzweigt ist und Granula führt, für Clasmatocyten. Allerdings fällt ihm auf, daß die Granula viel gröber und spärlicher sind, als aus Ranviers Beschreibung hervorzugehen scheint. Er unterscheidet sogar granulationslose Clasmatocyten. Nach ihm entstehen sie aus einkernigen Wanderzellen und gehen auch bei Entzündungen als gleichwertige Elemente in den

einkernigen Exsudatzellen auf. Auch er konnte bei Kaninchen Mastzellen nie finden.

Letzteres konstatiert auch Jolly[18]. Nach ihm färbt sich das Protoplasma der Clasmatocyten bei gewöhnlicher Fixierung (z. B. Sublimat. Alkohol) auch bei Färbung mit polychromem Methylenblau nur schwer. Bei Batrachiern geben die Clasmatocyten Mastzellenreaktion.

Bald nach Ranviers Veröffentlichung wurde von Mayer[31] gegen dessen Auffassung Einspruch erhoben. Allerdings mehr beiläufig, da seine Untersuchungen an Fröschen zu ganz anderen Zwecken angestellt waren. Er hält dafür, daß einfach eine Verwechslung mit Mastzellen und Plasmazellen (natürlich Waldeyers Plasmazellen) vorliege.

In eingehenden speziellen Untersuchungen suchten später Schreiber und Neumann[57 bis 59] denselben Nachweis zu erbringen und nehmen an. daß z. B. Marchand es überhaupt mit einer andern Zellart zu tun gehabt habe. Ihre Argumente will ich weiter unten noch näher ausführen und auf dieselben eingehen.

Auch Jolly[20] modifizierte seine ursprüngliche Anschauung. Obwohl er die Trennung zwischen den beiden Zellarten aufrecht erhält, nimmt er in mir nicht ganz klarer Weise an, daß eine offenbare Beziehung zwischen ihnen bestehe, indem die Clasmatocyten eine Art von Mastzellen seien. Eine nähere Begründung dafür gibt er nicht.

Wie wir also sehen, bestehen erhebliche Meinungsdifferenzen. Während ein Teil der Autoren die Clasmatocyten von den Mastzellen trennt und auch beim Kaninchen ihr Vorkommen konstatiert, obwohl nach ihnen bei diesem Tiere Mastzellen fehlen. identifizieren sie andere einfach mit Mastzellen und können diese, trotz bestimmter gegenteiliger Angaben, auch beim Kaninchen finden. Es ist klar, daß hier irgend ein Mißverständnis obwalten muß. Erstaunlicherweise geht aber aus dem Streite auch hervor, daß heute noch die Definition des Begriffes „Mastzelle“ keine feststehende zu sein scheint.

Da sich die widersprechenden Angaben besonders auf das Kaninchen. also das Tier, an dem ich meine Untersuchungen anstellte, beziehen, sah ich mich genötigt, um Vergleichspunkte zu gewinnen, auch andere Tierarten in dieser Richtung zu untersuchen.

Wurde nun das Netz bzw. Mesenterium von weißen Ratten oder Fröschen nach Ranvier behandelt, so gelangten die von ihm als Clasmatocyten beschriebenen Zellen schön zur Darstellung. Nur waren sie bei der Ratte weniger langgestreckt und verzweigt. Deutlich distinkte Granula in dem dunkel-

violetten Protoplasma waren nicht zu sehen. Doch auch Ranviers Abbildungen zeigen sie nicht, und ähnlich wie er sagt Renaut[50] (S. 956, I. B.), daß die Zelle ihre Färbung verdankt „à une multitude de granulations d'une finesse extrême, toutes au contact les unes des autres“. Das läßt darauf schließen, daß sie trotz der Anwendung des Wortes „granulations“ nicht distinkte Granula meinen, sondern eine granuläre Struktur des Protoplasmas, im Gegensatz zu homogener. Fixieren wir aber entsprechende Präparate mit anderen Mitteln als Osmiumsäure, am besten mit Alkohol, und färben dann, so sehen wir in denselben Zellen deutliche, große Granula dicht gedrängt, mit einem Wort, wir haben es mit typischen Mastzellen zu tun. Es war mir nicht möglich, neben ihnen andere Zellen zu finden, die man als von ihnen differente Clasmatocyten hätte ansprechen können.

Ich muß also für diese Fälle Schreiber u. Neumann beipflichten und glaube wie sie, daß eine Täuschung vorliegt, hervorgerufen durch den Umstand, daß die Osmiumsäure die Mastzellengranulationen wenigstens größtenteils löst und so die Erkennung der Zellen erschwert. Unverständlich ist nur, daß Ranvier hervorhebt, er habe bei Kaninchen neben den Clasmatocyten Mastzellen nie gesehen. Das ließe doch darauf schließen, daß er bei anderen Tieren die beiden Zellarten nebeneinander fand und auch auseinanderhalten konnte. Allerdings denkt er, wie wir gesehen haben, daran, eine engere Beziehung zwischen ihnen anzunehmen, indem die Mastzellen eine Art von Clasmatocyten sein könnten.

So also liegen für uns die Verhältnisse bei der weißen Ratte und dem Frosche. Doch kehren wir zum Kaninchen zurück.

Da muß ich vorausschicken, daß ich in meinen Präparaten niemals in irgendwelchen Zellen, bei irgendwelcher Fixierung und Färbung auch nur eine Spur von metachromatischen Granulis gesehen habe, es sei denn die feinen β-Granulationen der polymorphkernigen Leukocyten und ihrer Vorstufen, die man doch gewiß nicht mit Mastzellen verwechseln könnte.

Dagegen sehen wir konstant eine Zellform, die sich im wesentlichen bei jeder Behandlung gleich darstellt, die sich

allein mit Ranviers Clasmatocyten identifizieren läßt und seiner Beschreibung fast vollständig entspricht. Sie haben dieselbe Gestalt und Größe, deutlich feinkörniges Protoplasma. denselben chromatinreichen, länglichen Kern, zeigen häufig das Phänomen der „Clasmatose“ und anastomosieren nie miteinander. Nur ist ihr Protoplasma, wie auch Marchand erwähnt, oft von zahlreichen kleinen Vakuolen durchsetzt und färbt sich bei den gebräuchlichen Methoden nicht intensiver als das anderer Zellen. Wenden wir aber auch beim Kaninchen die Technik Ranviers an, so sehen wir, daß sich diese Zellen durch die intensivere rotviolette Färbung von den anderen abheben, die bedeutend schwächer gefärbt, vielleicht auch etwas weniger rötlich erscheinen. Die so dargestellten Zellen entsprechen vollkommen denen, wie sie Ranvier in seiner Arbeit[45] abbildet. zumal wenn wir bedenken, daß er selbst den Ton in der Abbildung als zu dunkel getroffen erklärt. Außerdem aber haben sie zweifellos eine nicht geringe Ähnlichkeit mit den Clasmatocyten des Frosches und der weißen Ratte, die wir als Mastzellen erkannt haben, und stehen doch, wie die gewöhnliche Färbung zeigt, zu Mastzellen in keinerlei Beziehung.

Es scheint also Ranvier ein doppelter Irrtum unterlaufen zu sein. Erstens erkannte er bei einem Teile der untersuchten Tiere die Mastzellen nicht als solche,[1]) sondern hielt sie für etwas anderes, zweitens aber identifizierte er die beim Kaninchen auftretende Zellart, die trotz gewisser morphologischer Übereinstimmung durchaus von seinen anderen Clasmatocyten bezw. Mastzellen verschieden ist, mit diesen. Beide Täuschungen sind offenbar auf Anwendung einer einzigen, noch dazu ungeeigneten und mangelhaften Methode zurückzuführen.

Wenn wir das alles bedenken, ist es auch klar, warum Jolly fand, daß sich die Clasmatocyten, wenigstens beim Kaninchen, bei gewöhnlicher Behandlung nicht intensiv färben. warum er hervorheben kann, daß bei den Clasmatocyten der Batrachier im Gegensatz zu denen der Kaninchen Metachromasie besteht.

[1]) Ähnlich erging es wohl auch Stassano und Haas[63], die bei Winterfröschen eine Abnahme der Clasmatocytengranula konstatierten und sie darum für aufgespeicherte Nährsubstanzen erklärten.

Begreiflich ist es auch, daß Marchand und Maximow diese Zellen des Kaninchens unbedenklich mit den Clasmatocyten identifizierten. Sie erstreckten ja ihre Untersuchungen, die ganz andere Ziele hatten, nicht auf andere Tierarten, und so kam es, daß sie, Ranviers Irrtum nicht merkend, für eine durchgreifende Trennung von Clasmatocyten und Mastzellen eintraten. Uns wird es sich jetzt darum handeln, die wahre Natur dieser Zellen zu bestimmen.

Wie wir wissen, erklären Schreiber und Neumann sie für durchwegs identisch mit Mastzellen. Nun geben sie freilich zu, daß die Clasmatocyten bei unserer gewöhnlichen deutschen Kaninchenrasse sich nicht metachromatisch färben, wohl aber sei dies der Fall bei der von Ranvier verwendeten französisch-belgischen. Ich war leider nicht in der Lage, diese Angabe zu kontrollieren. (Jedenfalls sei hier nochmals darauf verwiesen, daß Jolly, der doch gewiß mit Tieren von dieser letzteren Rasse arbeitete, die Metachromasie speziell der Batrachierclasmatocyten dem Verhalten der anderen gegenüber hervorhebt.) Aber selbst ihre Richtigkeit zugegeben, so läßt sie logischerweise nur den Schluß zu, daß es eben „Clasmatocyten" gibt, die sich metachromatisch färben (diese könnten allenfalls Mastzellen sein), und solche, die das nicht tun. Niemals aber dürfen wir, von der Voraussetzung ausgehend, daß Clasmatocyten mit Mastzellen durchaus identisch seien, eine Zellart, die sich nicht metachromatisch färbt, für Mastzellen halten. Im Gegenteil, weil es Clasmatocyten gibt, die keine Metachromasie aufweisen, und das anerkennen Schreiber und Neumann, kann wenigstens ein Teil von ihnen mit Mastzellen nicht identisch sein. Denn vorläufig, wo wir über Genese und Bedeutung der Mastzellen so wenig im klaren sind, ist eben die Metachromasie ihrer Granulationen das einzige Kriterium, nach dem wir die Diagnose stellen können und dürfen.[1])

In der Arbeit von Schreiber und Neumann finden wir auch die Bemerkung, daß bei unseren Kaninchen die Clasmatocytengranula oft recht spärlich sind, so daß man sie leicht

[1]) Hier sei noch erwähnt, daß es auch Ehrlich-Westphal[65] und Raudnitz[46] nicht gelang, bei Kaninchen Mastzellen zu finden.

In einer neueren Arbeit sucht Dominici[10] die verschiedenen Elemente des Netzes auf eine gemeinsame Stammform, eine Art „primärer Wanderzelle“, „cellule conjonctive primordialement indépendante à l'état indifférent“ zurückzuführen und ihren Übergang ineinander unter gewissen Verhältnissen zu beweisen. Er beschreibt auch einkernige phagocytäre Zellen, „Macrophages“. Unter den äußerst wechselnden Formen, in denen sie auftreten können, bildet er einige ab, die mit unseren Clasmatocyten vollständig übereinstimmen. Eine Identität nimmt er jedoch nicht an, indem er sich auf Jolly beruft, der für diese Metachromasie fordert, und die zeigen seine Makrophagen beim Kaninchen natürlich nicht. Daß er aber neben ihnen keine Clasmatocyten gesehen hat, die Jollys Anforderungen entsprochen hätten, geht daraus hervor, daß er bei der vollständigen Aufzählung der verschiedenen im Kaninchennetz vorkommenden Zellarten von Clasmatocyten und Mastzellen nichts erwähnt.

Ich stehe nun nicht an, Ranviers Clasmatocyten des Kaninchennetzes mit der erwähnten Form von Makrophagen Dominicis zu identifizieren, ohne mich aber im geringsten bezüglich deren Herkunft und Wesen seinen Schlüssen anzuschließen. Sie sind nichts als leukocytäre Wanderzellen (im weitesten Sinne), die in wahrscheinlich funktioneller Anpassung eine besonders auffallende Gestalt angenommen haben, die sie aber unter Umständen, wie wir später sehen werden, ebenso wieder aufgeben können. Zu dieser Auffassung sind wir berechtigt nicht nur auf Grund der geschilderten morphologischen und zweifellos auch funktionellen Übereinstimmung mit den großen Phagocyten, sondern auch bei Betrachtung ihres ersten Auftretens und ihrer Schicksale.

Schon im ersten Abschnitte wurde geschildert, wie wir uns ihre Genese aus den runden Wanderzellen des Netzes beim jungen Kaninchen vorzustellen haben. Die charakteristische Struktur ihres Protoplasmas, besonders der dunkle, schmale, in der Mitte oft eingeschnürte Kern, läßt eine Verwechslung mit Bindegewebszellen sicher ausschließen. Diese kommen übrigens in so frühen Stadien höchstens längs der großen Gefäßstämme vor und sind auch späterhin in den gefäßfreien Partien des Netzes verhältnismäßig selten. Mit der fortschreitenden Entwicklung werden die Clasmatocyten immer häufiger, ihre Granula auch reichlicher.

Daß sie sich in ihrer gestreckten Form an der Bildung der Tâches laiteuses nicht zu beteiligen scheinen, habe ich gegenüber Marchand schon erwähnt; wohl aber sah ich, wie sie zum Aufbau der adventitiellen Gefäßscheiden beitragen, indem sie sich jungen Gefäßsprossen anlagern.

Ranviers Ansicht von der leukocytären Abstammung der Clasmatocyten stützt sich hauptsächlich darauf, daß ihm die Verwandlung in vitro gelang.[42] Ich will die Tatsache der Bildung verzweigter, unbeweglicher Formen nicht anzweifeln, aber es dürfte sich dabei doch um Mastzellen der Peritonäalflüssigkeit des Frosches gehandelt haben, die, in der Flüssigkeit suspendiert, rundliche Gestalt haben, bei der Fixierung an die Glasplatte aber sich ausbreiten und verzweigen.

Andrerseits beschreibt er, wie sich kürzeste Zeit nach Injektion von Silbernitratlösung in die Bauchhöhle des Kaninchens die Clasmatocyten verschwinden, an ihrer Stelle Eiterkörperchen auftreten, und besonders dort, wo das chemische Agens nicht so intensiv eingewirkt hat, zahlreiche Übergangsformen zu finden sind. Noch in der neuesten Auflage des Cornil-Ranvierschen Lehrbuches der pathologischen Histologie wird den Clasmatocyten neben der direkten Teilung der Gewebswanderzellen und der Diapedese ein Hauptanteil bei der Eiterbildung zugeschrieben.

Schreiber und Neumann kontrollierten diese Angabe und kamen zu dem Ergebnis, daß die Clasmatocyten bei der Entzündung nicht verschwinden. Aber auf welche Weise gelang ihnen dies? Am Schlusse ihrer Abhandlung, wo sie über diese Untersuchungen berichten, haben sie den Begriff „Clasmatocyt" schon ganz durch den „Mastzelle" substituiert und suchten daher bei Entzündungen einfach nach Mastzellen. Daß sie die nun an Zahl ganz oder nahezu ganz unverändert fanden, ist leicht einzusehen.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden zwar unter ganz anderen Bedingungen angestellt, als die Ranviers, doch konnte ich sehen, daß bei nicht experimentell hervorgerufenen chronischen Entzündungen des Netzes besonders in den gefäßlosen Teilen die langen, verzweigten Formen ganz verschwunden sein können. Sie gehen wahrscheinlich nach Einziehung ihrer Fortsätze in der Masse der einkernigen Rundzellen auf, wie es

auch Maximow annimmt. Eine Beteiligung an der Bildung von „Eiterkörperchen", i. e. polymorphkernigen Leukocyten ist ihnen aber gewiß nicht zuzusprechen.

Als Hauptergebnis dieses Abschnittes möchte ich zusammenfassen: Die von Ranvier unter dem Namen Clasmatocyten als selbständige, charakterisierte Form proklamierte Zellart ist als solche fallen zu lassen. Sie ist zum Teil im Sinne von Mayer und Schreiber und Neumann mit den Mastzellen identisch, zum Teil aber eine bestimmte Form der als große Phagocyten oder Makrophagen bekannten einkernigen Zellen. Da der Name „Clasmotocyt" für die erste Zellart nicht angewendet werden kann, für die zweite aber das Bedürfnis nach einer besonderen Bezeichnung nicht besteht, wäre er gänzlich aufzugeben. Dies um so eher, als der Vorgang der „Clasmatose", der als charakteristischer Sekretionsprozeß aufgefaßt worden war, als solcher nicht erwiesen ist und natürlich in beiden Fällen nicht identifiziert werden kann.

Die Plasmazellen.

Die umfangreiche Literatur über Unnas Plasmazellen ist schon wiederholt, besonders eingehend von Pappenheim[37] besprochen worden. Es erscheint daher nicht notwendig, dies hier nochmals zu tun. Doch behalte ich mir vor, im Laufe der Darstellung auf einzelne Arbeiten, besonders neuere oder weniger bekannte, näher einzugehen.

Ursprünglich hatte Unna seine Plasmazellen als rein pathologisches Produkt aufgefaßt. Doch bald wurden sie auch im normalen Organismus an den verschiedensten Stellen gefunden. Eine größere Zahl von Autoren berichtet über ihr Vorkommen in den lymphoiden Organen. Schottländer[60] sah sie im Ligamentum ovarii des Kaninchens, Mallory[23] und Dominici[8] in der Submucosa des Dünndarms, Joannovics[17] im interacinösen Gewebe der Drüsen des Zungengrundes, Jolly[19] und Beattie[2] im Netz verschiedener Tiere, Foà[13] im Gegensatz zu v. Marschalko[24] in der Leber des Kaninchens.

Ich habe sie ausnahmslos in allen Netzpräparaten reichlich gefunden, und zwar in den Milchflecken, vereinzelt auch in sonst ganz zellarmen Gebieten, am zahlreichsten um die Gefäße herum.

Ihre Darstellung gelingt auch nach Fixierung mit Zenkerscher Flüssigkeit vorzüglich, nur scheint der zentrale helle Hof nicht immer so deutlich zu sein, wie nach Alkoholfixierung. Gute Dienste leistet auch reines Sublimat. Gänzlich zu verwerfen scheint Formol als Fixierungsmittel.

Als Farbstoff ist neben polychromem Methylenblau besonders Pappenheims Methylgrün-Pyronin wärmstens zu empfehlen, da sich die Zellen in ihrem leuchtenden Rot vorzüglich von ihrer Umgebung abheben, vor allem aber das Auffinden von Kernteilungsfiguren in ihnen durch den Kontrast der dunkelgrünblauen Kernfarbe wesentlich erleichtert ist.

Die Morphologie der Plasmazellen ist so bekannt, daß darüber nicht viel zu sagen ist. Runde oder ovale Formen, wie man sie sonst so häufig sieht, treten im Netz in der Minderzahl auf. Auch dort, wo die Zellen ganz isoliert sind und ihrer freien Entwicklung keine Hindernisse entgegenzustehen scheinen, sind sie polygonal, meit viereckig mit abgerundeten Ecken und unregelmäßigen Fortsätzen, die dadurch gebildet werden, daß Spalten, meist parallel zu den Längsseiten, den Zellkörper zerklüften (Fig. 20 Taf. VII.). Zahlreich sind auch Formen mit ganz unregelmäßigen, pseudopodienartigen Fortsätzen.

Häufig ist die Färbbarkeit des Protoplasmas geringer, es tritt das auf, was Unna „Auslaugung" nennt, der Zelleib zerfällt in unregelmäßige Brocken, die von Phagocyten verschiedenster Herkunft aufgenommen werden können, und mitten unter ihnen liegt der scheinbar intakte Kern. Daß auf diese Weise normaliter „Plasma-Tochterzellen" gebildet werden, ist nicht anzunehmen. Die Degeneration kann aber, was weniger bekannt zu sein scheint, auch zuerst den Kern befallen. Man sieht nicht zu selten in Zellen mit ganz normal gestaltetem und gefärbtem Leib den Kern pyknotisch oder er verliert auch, wie schon erwähnt, überhaupt seine Färbbarkeit mit Methylgrün und erscheint ebenso wie das Protoplasma in einem schmutzig braunroten Ton (Fig. 34 Taf. VII).[1]) Sind die Zellen

[1]) Diese Tatsache scheint nicht ohne weitere Bedeutung zu sein. Hat doch jüngst ein Autor, Boellke[3] die basophilen Granula der Erythrocyten z. T. aus dem Grunde für Derivate des Protoplasmas erklärt, weil sie sich nach Pappenheim rot färben, während wir nun sehen, daß auch degenerierende Kerne und ihre Zerfallsprodukte sehr wohl diese Farbe annehmen können.

ganz in kleine rundliche Trümmer zerfallen, die meist strukturlos sind, so liegen zwischen ihnen auch die ganz dunkel gefärbten Kernreste. Häufig jedoch tritt in diesen Stadien des Zerfalles die braunrote Färbung mit Pyronin auf und man kann wohl dieses Verhalten als Endphase der Degeneration auffassen. Eine andere Degenerationsform wurde mehrfach als „hyaline" beschrieben. Bei ihr treten im Protoplasma kleine hyaline Tröpfchen oder Kugeln auf, die sich grünlichblau resp. violettrot färben, an Zahl und Größe zunehmen, wobei Kern und Granoplasma noch gut erhalten sind, dann wohl, in dem Maße als sie wachsen, die trennenden Protoplasmasepten einreißen und konfluieren, bis die ganze Zelle von der hyalinen Masse gleichmäßig erfüllt ist (Fig. 24, 25 Taf. VII). Ihr Aussehen erinnert dann an das von Fettzellen. Das Protoplasma, intensiv gefärbt, ist auf einen schmalen peripheren Saum reduziert, der nur um den wandständigen Kern etwas breiter erscheint. Dieser pflegt in den letzten Stadien auch Veränderungen zu zeigen. Seine Begrenzung wird unregelmäßig, er verliert die runde Form, wird eckig, die Chromatinbrocken werden größer und wandständig (Kernwandhyperchromatose) (Fig. 26 Taf. VII). Über das weitere Schicksal dieser Zellen kann ich nichts Bestimmtes aussagen, ebenso wie über das Wesen dieser Degenerationsform, die in vielen Fällen ganz fehlt, in anderen sehr häufig zu treffen ist.

Niemals sah ich Bilder, die auf von Plasmazellen ausgeübte Phagocytose schließen lassen.

Daß sich die Plasmazellen nicht nur durch Differenzierung neuer fremder Elemente vermehren ist sicher. Das geht oft schon aus der Art ihrer Lagerung in dichten Haufen hervor. Doch ist man im allgemeinen geneigt, eine Vermehrung aus sich heraus auf amitotischem Wege anzunehmen. Nur Councilmann[6] und Mallory,[84] sowie Pinkus[1]) in einem Fall von Lupus sahen zahlreiche Mitosen. Noch in einer neuesten Arbeit sagt L. Ehrlich[11], daß Kernteilungsfiguren in ihnen sehr selten sind. Ich kann das nach meinen Erfahrungen für das Netz keineswegs bestätigen. Im Gegenteil. Mitosen sind in

[1]) Zitiert nach Pappenheim[37].

ihnen ungemein häufig, besonders wenn ihre Produktion, wie es bei chronischen Entzündungen des Netzes der Fall ist, gesteigert wird. Man sieht sie in allen Stadien, bis zu den kleinsten Zellen von der Größe kleiner Lymphocyten. Leider sind sie, besonders in diesen kleinen Zellen, trotz sorgfältigster Fixierung fast regelmäßig stark deformiert und verklumpt, ein Übelstand auf den schon einige Autoren aufmerksam gemacht haben, wie Saxer für die Kernteilungsfiguren in kleinen leukocytären Zellen.

Während der Teilung runden sich die Zellen meistens ab. Doch können sie in Ausnahmsfällen auch ihre unregelmäßigen Fortsätze beibehalten, selbst noch im Stadium des Tochtersternes nach vollzogener Protoplasmadurchschnürung (Fig. 28 Taf. VII).

Auch Pappenheims Angabe, daß während der Teilung das Granoplasma regelmäßig verschwindet, woraus er schließt, daß es kein integrierender Bestandteil der Zelle sei, kann ich nicht bestätigen. Wohl pflegt die Färbbarkeit der Zellen im Teilungsstadium eine herabgesetzte zu sein — auch das nicht immer —, doch ist die granuläre Struktur des Protoplasmas fast regelmäßig gut erhalten und tritt sogar in manchen Fällen besonders schön hervor (Fig. 29 Taf. VII). Sehr häufig sieht man Zellen mit zwei oder drei Kernen von ziemlich gleicher Größe. Daß diese mehrkernigen Zellen durch direkte Kernteilung entstehen, zeigen Zellen mit bisquitförmigem Kerne. Daß aber diesem Vorgange auch Teilung des Protoplasmas folgt, dafür habe ich keine Zeichen gesehen. Doch soll die Möglichkeit keineswegs in Abrede gestellt werden. Jedenfalls sind Mitosen immer zahlreich genug, um die oft beträchtliche Menge der Plasmazellen zu erklären und die indirekte Teilung scheint so der gewöhnliche Modus zu sein.

Auf welche Weise Plasmazellen in den Milchflecken und den ihnen gleichwertigen Zellagern um die größeren Gefäße und Kapillarnetze durch Differenzierung neuer Elemente entstehen können, habe ich im ersten Abschnitte angedeutet. Es erscheint mir wahrscheinlich, daß die Änderung der Protoplasmastruktur der Bildung der charakteristischen Kernform, wie sie besonders von v. Marschalko betont wurde, vorausgehen oder folgen kann. Ob letztere durch Reifung oder

differenzierende Teilung vor sich geht, läßt sich natürlich schwer entscheiden. Wir können Ansammlung von Granoplasma in den Zellen mit relativ und absolut größerem chromatinarmen Kern sehen, wie er den „Stammzellen“ entspricht, und in solchen mit großem chromatinreichen Kern (Fig. 30. 31 Taf. VII), bis wir in der Reihe zu den Zellen mit kleinem dunklen Kern gelangen. Andrerseits halte ich es aber auch für wahrscheinlich, daß aus den in den Tâches laiteuses gebildeten kleinen einkernigen Zellen (vom Aussehen der kleinen Lymphocyten und einkernigen Leukocyten) durch Aufnahme von Granoplasma Plasmazellen sich bilden können.

Und mit dieser Annahme nähere ich mich einer anderen, scheinbar grundverschiedenen Entstehungsart dieser Zellen, der aus emirgrierten farblosen Blutkörperchen.

Bis heute stehen sich zwei Parteien in schroffem Gegensatz gegenüber. Die eine größere, welche die Plasmazellen von ausgewanderten einkernigen Elementen des Blutes ableitet, eventuell auch ihre Weiterentwicklung zu Bindegewebszellen annimmt, die andre, die sie aus Bindegewebszellen oder wenigstens im Gewebe seßhaften Zellen entstehen läßt. Die erste Ansicht vertreten v. Marschalko, Krompecher, Schottländer, Councilman, Mallory, Maximow, Reed u. a. und stützen sich dabei hauptsächlich auf das erste Auftreten der Zellen um die Gefäße, ihre Anordnung, die zahlreichen Übergangsformen und auf den Umstand, daß bei pathologischen Vorgängen sich Plasmazellen zu einer Zeit bilden können, wo Veränderungen an den Bindegewebszellen noch nicht wahrzunehmen sind.

Von Bindegewebszellen in engerem Sinne leiten sie ab Unna, Pappenheim und neuestens Leo Ehrlich.

Ihnen am nächsten steht Dominici, der sie an Ort und Stelle aus seinen schon erwähnten „primären Wanderzellen“ entstehen läßt. Doch sagt er selbst, daß seine Anschauung verschieden ist von der Unnas[10]. (S. 44). „Ce n'est pas un fibroblaste modifié par l'inflammation, mais une cellule conjonctive jeune acquiérant des caractères particuliers au cours de son évolution.“

Foà[13], der ihre Bildung bei steriler Entzündung in der Leber verfolgte, sieht ihren Ursprung in Zellen, die, den kleinen Lymphocyten ähnlich, im Gewebe, besonders dem perivasalen, seßhaft sind. Marchand[25] leitet sie, wie überhaupt seine „leukocytoiden Zellen“, von den Adventitiazellen der Gefäße ab, die aus „Clasmatocyten“ entstanden, in letzter Linie doch leukocytären (im obigen Sinne) Ursprungs sind.

Eine vermittelnde Stellung nimmt eine Reihe von Autoren ein, indem

sie verschiedene Entstehungsweisen als möglich annehmen. Zu diesen gehören Joannovics[17] und Almkvist[1], die sie von hämatogenen Zellen und typischen Bindegewebszellen ableiten, schließlich Beattie[2], der sie aus den Phagocyten, die in der Meerschweinchenbauchhöhle bei Entzündung auftreten und den großen einkernigen Leukocyten (im Sinne Paul Ehrlichs) gleichen, hervorgehen sah. Diese aber stammen nach ihm von Serosa-Belagzellen und emigrierten einkernigen Blutzellen und Blutgefäßendothelzellen ab.

Die Anhänger der histogenen Entstehungsweise der Plasmazellen berufen sich ebenfalls auf Übergangsformen, neuestens Unna und L. Ehrlich auf Bilder, die den Vorgang der Bildung aus Bindegewebszellen direkt anschaulich machen sollen. Wie es mit diesen letzten Beweisgründen bestellt ist, wollen wir weiter unten untersuchen. Ebenso wie die Gegner. ziehen auch sie die Art der Lagerung um die Gefäße, als Stütze ihrer Hypothese heran, woraus man sehen kann, wie unzuverlässig dieses Verhalten ist. Ihren stärksten Hinterhalt scheinen sie aber in der von Paul Ehrlich aufgestellten Lehre von der Emigrationsunfähigkeit der einkernigen Blutzellen zu haben.

Es würde mich zu weit führen, wollte ich auf diesen Punkt näher eingehen. Bekannt ist es ja, daß sich in letzter Zeit Beobachtungen häufen, welche sie immer unhaltbarer erscheinen lassen. Mir selbst glückte es im Verlaufe anderweitiger Untersuchungen ungemein[1]) häufig, einkernige Zellen in der Gefäßwand steckend zu fixieren, unter Umständen. die sie als Blutzellen. und zwar aus den Gefäßen auswandernde. mit Sicherheit erscheinen lassen. Im Netze gelang es mir nur ganz ausnahmsweise ähnliche Bilder zu sehen, doch muß ich hinzufügen, daß dies bei den polymorphkernigen Leukocyten nicht häufiger der Fall war, obwohl in Präparaten von pathologischen Netzen die Gefäße und ihre Umgebung oft von diesen Zellen wimmeln.

Spricht man aber den einkernigen Blutzellen Bewegungs- und Auswanderungsfähigkeit zu, so ist auch das Haupthindernis für die Annahme einer Entstehung der Plasmazellen aus hämatogenen Elementen gefallen. Was aber macht diese wahrscheinlich?

In erster Linie folgende Beobachtungen. Im entzündeten Netze, und nur für dieses, nicht aber für normale Verhältnisse

[1]) Über die Herkunft der einkernigen Exsudatzellen bei Entzündungen. Wiener klin. Wochenschr. 1904.

will ich die Entstehung der Plasmazellen aus emigrierten Zellen annehmen, sieht man sehr oft zwischen die Endothelschicht der Gefäße, und die ganz unveränderte, platte Schicht der Adventitiazellen kleine Lymphocyten und andere einkernige Zellen einzeln oder in Reihen gelagert, so daß es ganz den Anschein hat, als wären sie aus den mit ebensolchen Zellen überfüllten Gefäßen ausgewandert.[1]) Und zwischen ihnen liegen dann auch Zellen mit ebensolchen Kernen und mehr oder weniger reichlichem, typisch gefärbtem Granoplasma. Sie sind oft ganz schmal, in die Länge gezogen, wie eingeklemmt in den engen Spalt, der ihr Wachstum in bestimmte Richtung lenkt, haben aber dabei stumpfe, nie spitz auslaufende Enden. Hie und da sieht man auch, wie eine solche Zelle, sonst langgestreckt, wie die übrigen, an einer Längsseite einen breiten Fortsatz trägt, der durch einen querverlaufenden, hellen Streif sich vom übrigen Zellkörper absetzt, entsprechend einem Faserbündel der Gefäßscheide, als ob er durch eine Lücke der einengenden Scheide hindurchquellen würde (Fig. 19 Taf. VII). Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß diese Zellen aus irgend einem Grunde hier zwischen Gefäßwand und Adventitia festgehalten worden sind und nun in dem ungenügenden Raume ihre Umwandlung in Plasmazellen durchmachen.

Man könnte sagen, daß der Vorgang umgekehrt sein möchte, und daß aus diesen Plasmazellen die plasmaarmen Tochterzellen entstehen. Doch habe ich bei diesen eingezwängten Formen weder je eine Mitose, noch mehrkernige Zellen, noch Plasmazerfall oder — Auslaugung gesehen. Immer waren sie intensiv gefärbt und machen so den Eindruck frisch gebildeter Zellen. Auch wurde hervorgehoben, daß die Adventitiazellen oft ganz unverändert platt und in kontinuierlicher Reihe über sie hinwegziehen, um dem Einwand zu begegnen, sie könnten aus mobilisierten Adventitiazellen oder anderen außerhalb der Scheide gelegenen Elementen entstanden sein. Aus denselben Gründen kann man auch die direkte

[1]) Die vorwiegend einkernige Leukocytose kann in einzelnen Gefäßabschnitten so ausgesprochen sein, daß die Leukocyten den Erythrocyten an Zahl gleich kommen.

Umwandlung von Adventitiazellen in Plasmazellen für diesen Fall nicht annehmen, abgesehen davon, daß diese Formen, wie gesagt, immer stumpfe, plumpe Enden, und nicht die in feinste Spitzen auslaufenden der Adventitiazellen haben.

Aus dem gegenseitigen Lagerungsverhältnisse plasmaarmer und plasmareicher Zellen zu den Gefäßen, die von ihnen oft dicht eingescheidet sind, einen Anhaltspunkt für oder gegen die Wahrscheinlichkeit einer hämatischen Genese zu gewinnen, war mir nicht möglich.

Wir sehen also aus dem Gesagten, daß ein prinzipielles Hindernis, eine Entstehung der Plasmazellen aus ausgewanderten Blutzellen anzunehmen für solche Fälle, wo überhaupt eine Auswanderung stattfindet (also vielleicht nur pathologische), nicht zu bestehen scheint, daß ferner Beobachtungen anderer Autoren, sowie meine erwähnte, dieselbe direkt wahrscheinlich machen.

Wie steht es aber mit den Argumenten für ihre Bildung aus Bindegewebszellen?

An dieser Stelle sei zunächst ein kleiner Exkurs darüber gestattet, was wir eigentlich als Plasmazelle anzusehen haben. Es geht uns mit ihr, wie mit manchen anderen Zellen, deren Genese und vor allem Funktion uns nicht sicher bekannt ist, der Begriff muß vorläufig ein rein konventioneller sein. Für Pappenheim z. B. war es möglich in gewissem Sinne zu einer genetischen Bestimmung zu gelangen, da er, abgesehen von den allgemein anerkannten Formen, jede im Gewebe auftretende Zelle, die morphologisch den kleinen Lymphocyten entspricht, als Plasma(tochter)zelle ansieht. Diesem Vorgange können wir uns natürlich nicht anschließen. Auf welchem Wege können wir aber zu einer Bestimmung kommen? Sicher nur auf einem morphologischen. Am einfachsten scheint es zu sein, die tinktoriellen Eigenschaften und Strukturverhältnisse des Protoplasmas allein heranzuziehen, wie es schon Unna mit seiner Namengebung nahelegte, und alle Zellen, deren Protoplasma eine besondere Affinität zu den bekannten Farbstoffen zeigt, und das dabei deutlich granuläre Struktur besitzt, den Plasmazellen zuzurechnen. Wollten wir so vorgehen, so müßten wir auch die Formen, die zwar Granoplasma führen, dabei aber große helle Kerne haben, hierherrechnen. Diese Kernform ist aber so verschieden von der der meisten Zellen, kommt überdies in einer so verschwindenden Minderzahl gegenüber der kleinen, chromatinreichen vor, daß es unnatürlich erscheint, die betreffenden Zellen als typische Plasmazellen zu bezeichnen, und sie nur als sichere Übergangsformen anzugliedern wären. Manchen Autoren gegenüber muß ich betonen, daß die Färbung mit Methylenblau oder Pyronin eine spezifische ist. Zwar

ist es für den mit dem Zellcharakter Vertrauten möglich, unter Umständen auch bei anderen Färbungen, wie Hämatoxylin-Eosin, Triacid etc. Plasmazellen als solche zu erkennen, doch nur wenn die Form vom Gewöhnlichen nicht abweicht, da das Protoplasma immer vollkommen homogen, ohne Spur einer Granulierung erscheint. Auf das Vorhandensein des zentralen, lichten Hofes, möge man kein zu großes Gewicht legen, da er, abgesehen von der Abhängigkeit seines deutlichen Auftretens von dem Fixierungsmittel, auch sonst fehlen kann, wenn er auch überwiegend vorhanden ist. Ich möchte also diejenigen Zellen, deren Protoplasma sich mit polychromem Methylenblau oder Pyronin spezifisch färbt und dabei granuläre Struktur zeigt, deren exzentrischer Kern die bekannte runde Form mit mehreren wandständigen und wenigen mehr zentralen, groben Chromatinkörnern aufweist, Plasmazellen nennen. Die runde Form des Kernes und seine exzentrische Lage sind zwar nicht absolut konstant,[1]) aber Abweichungen von der Norm sind so selten und dann meist auf äußere mechanische Einflüsse zurückzuführen, daß diese beiden Eigenschaften trotzdem in die Definition aufgenommen werden konnten.

Derart auf einem ähnlichen Standpunkt stehend wie v. Marschalko, muß ich jedoch vor allem auf die tinktoriellen Eigenschaften Gewicht legen, besonders auf die granuläre Protoplasmastruktur. Besonders auf diese, da aus der Vernachlässigung dieses Umstandes, wie wir gleich sehen werden, mancher Irrtum entstanden zu sein scheint.

So zunächst von seiten der Autoren, die eine hämatische Genese der Plasmazellen beweisen wollten. Councilman[6] z. B. fand bei akuter interstitieller Nephritis zahlreiche Plasmazellen in den Gefäßen und ihrer Wandung steckend, dasselbe Mallory[23] bei Typhus abdominalis. Betrachten wir aber die beigegebenen Abbildungen, so finden wir, selbst wenn die Schwierigkeit einer naturgetreuen Wiedergabe in Rechnung gezogen wird, kaum eine charakteristische Zelle. Fast durchwegs sind es im Plasma dunkel gefärbte große Lymphocyten oder einkernige Leukocyten.

Besonders verhängnisvoll aber wurde diese Außerachtlassung für diejenigen, welche eine Umwandlung von Binde-

[1]) So kann er bei den erwähnten, in die Gefäßscheide eingeklemmten, langgestreckten Zellen, in der Mitte der Längsachse liegen, während er der Breite nach den Zellkörper ganz erfüllt, oder in extrem seltenen Fällen selbst ganz unregelmäßige Formen annehmen (Fig. 22 Taf. VII).

gewebszellen in Plasmazellen nachzuweisen suchten. Eine bekannte Tatsache ist es, daß allgemein junge Bindegewebszellen oder alte, wenn sie sich z. B. unter den Folgen der Einwirkung eines Entzündung erregenden Agens zu erhöhter Tätigkeit und Teilung anschicken, eine lebhafte Färbbarkeit des Protoplasmas zeigen; dieses ist, um mit Unna zu reden, allseitig hypertrophisch, insbesondere aber in bezug auf das Spongioplasma. Das Granoplasma tritt in ihnen nicht deutlich hervor. Dieser Umstand wurde nun anscheinend mehrfach nicht genügend berücksichtigt, und so sehen wir, wie z. B. Joannovics[47] auf der Suche nach Übergangsbildern gewöhnliche Bindegewebszellen, die im Plasma stärker gefärbt sind, als solche heranzieht. Wenn er von einer länglichen Zellart mit hellem Kern spricht, wenn er solche Formen abbildet, so handelt es sich, wie gesagt — und besonders deutlich geht das aus seinen Abbildungen hervor —, nur um junge Bindegewebszellen, wie wir sie überall finden können, ohne daß sie auch nur die geringste Beziehung zur Plasmazellenbildung haben. Er sagt: „Es erscheint festgestellt, daß junge Bindegewebszellen und vergrößerte Lymphocyten und einkernige Leukocyten die Fähigkeit besitzen, eine Tinktion des Plasmas mit polychromem Methylenblau anzunehmen". Das gebe ich gerne voll und ganz zu. Daß man aber aus diesem Verhalten allein, wie er annimmt, auf eine Beziehung zur Genese von Plasmazellen schließen darf, solange keine deutliche Granoplasmabildung auftritt, das muß ich entschieden bestreiten. Dieses Auftreten von Granoplasma in Bindegewebszellen konnte nun auch ich niemals, sei es im Netz, sei es in anderen geeigneten Präparaten beobachten.

In jüngster Zeit suchten Unna[64] und Leo Ehrlich[11] ihrer Theorie von der Bindegewebsabstammung der Plasmazellen eine neue Stütze zu liefern. Sie zeigten, wie mehrere Plasmazellen in einer Reihe dicht nebeneinander gelagert sind, wobei die beiden endständigen in je eine Spitze auslaufen, so daß sie in ihrer Gesamtheit die Gestalt der Bindegewebszelle, aus der sie entstanden sind, noch genau wiedergeben. Sie zeigten, wie sich Plasmazellen vom Leib einer Bindegewebszelle abschnüren oder in einer Höhlung desselben liegen oder durch

Fortsätze noch mit ihm im Zusammenhang stehen. Besonders Ehrlich in seiner später erschienenen Arbeit, bildet so viele Arten der intracellulären Entstehung ab, daß wohl am besten auf die betreffenden schönen Abbildungen verwiesen wird. Also keine Übergangsformen werden mehr gesucht, keine Umwandlung der einen Zelle in toto in eine der anderen Art wird angenommen, sondern Umwandlung und Abschnürung eines Teiles der Bindegewebs- als Plasmazelle. Durch diese Beobachtungen erscheint den Autoren der längst postulierte Entstehungsmodus endgiltig gesichert.

Die intracelluläre Genese irgendwelcher Zellen wird heutzutage kaum noch von irgend jemandem zugegeben.[1]) (Wir sehen von der noch zu besprechenden Bildung roter Blutkörperchen in den „Cellules vasoformatives" Ranviers ab, wobei es sich aber nur um kernlose Gebilde handelt.) Möglich wäre nur der Zerfall einer mehrkernigen Riesenzelle in einzelne einkernige, gleichwertige und gleichbeschaffene Elemente. Nun gehören an und für sich mehrkernige Bindegewebszellen von spindelförmiger Gestalt, und um solche müßte es sich hier handeln, gewiß nicht zu den gewöhnlichen Erscheinungen. Dazu sollen wir aber sogar annehmen, daß sich ein oder mehrere Kerne dieser Zelle, die groß, oval und chromatinarm sind, in die kleinen, runden und chromatinreichen Plasmazellenkerne umwandeln, während ein Kern etwa dieser Umwandlung entgeht (an eine freie Entstehung von neuen Kernen im Protoplasma der Bindegewebsmutterzelle kann doch überhaupt nicht gedacht werden), wir sollen annehmen, daß in einem umschriebenen Bezirke des Protoplasmas um die umgewandelten Kerne sich typisches Granoplasma bildet, und der ganze Komplex sich dann von der Mutterzelle ablöst als eine Zelle, die durchaus von ihr verschieden ist. Doch selbst diese Möglichkeit zugegeben, wenn irgendwo, so müßte man doch gerade bei diesen durchgreifenden Veränderungen des Zellcharakters das Auftreten von Zwischenformen fordern dürfen, z. B. die mehr-

[1]) Allerdings hat vor kurzem Reddingius[48] für Leukocyten des Kaninchennetzes die intracelluläre Genese angenommen. Doch wurden seine Ausführungen von verschiedenen Seiten abgelehnt und die betreffenden Zellen für Phagocyten erklärt.

kernigen Stammformen, solche, in denen sich die Kernmetamorphose ausbildet, mit oder ohne Entwicklung des Granoplasmas. Doch davon ist nirgends die Rede. Immer wird uns nur die voll entwickelte Form vorgeführt, die Art und Weise des Vorganges, die Schwierigkeit seines Verständnisses auch nicht beiläufig erwähnt.

Bei der Durchsicht meiner Präparate fällt allerdings eine ungemein häufige Beziehung der beiden Zellarten zueinander auf. Wir sehen, wie von einer Bindegewebszelle ein Fortsatz zu einer Plasmazelle hinzieht, wie eine oder mehrere Plasmazellen einer spindelförmigen Bindegewebszelle so dicht angelagert sind, daß ihr Kontur manchmal ganz zusammenfällt (Fig. 32, Taf. VII), wir sehen auch wie die Bindegewebszelle in scharfumgrenzten Vakuolen je eine scheinbar intakte Plasmazelle enthält (Fig. 33, Taf. VII). Alles das ganz so, wie Unna und Ehrlich es schildern. Aber wir können noch mehr sehen. So z. B., daß die eingeschlossene Plasmazelle ihre ursprüngliche Intaktheit einbüßt, ihr Rand unscharf und aufgefasert wird, der Kern Veränderungen eingeht, indem er seine Färbbarkeit durch Methylgrün verliert oder pyknotisch wird, daß dann in der Vakuole nur noch Zelltrümmer liegen und sich schließlich auch im Protoplasma der Bindegewebszelle verbreiten können, ganz ähnlich, wie wir es, nur weniger häufig, bei den „Clasmatocyten", beobachtet haben. Diesen geschilderten Vorgang mag Fig. 11, Taf. VII veranschaulichen. Wir sehen da eine Bindegewebszelle, an die eine scheinbar normale Plasmazelle vielleicht nur angelagert, vielleicht auch schon von ihr aufgenommen ist. Die Entscheidung ist nicht zu treffen, da eine Vakuolenbildung nicht stattgefunden hat. In einer deutlichen Vakuole derselben Zelle liegt aber eine zweite Plasmazelle, die schon starke Veränderungen aufweist. Ihr Protoplasma ist mehr homogen, der Kern ist vollständig pyknotisch. Fig. 34, Taf. VII stellt eine aufgenommene Plasmazelle dar, die stark degeneriert, einen ebenso wie ihr Protoplasma mit Pyronin gefärbten Kern führt.

Erscheint es nach all dem nicht viel natürlicher in den Bindegewebszellen nicht, wie Unna und Ehrlich wollen, die Wiege, sondern das Grab einzelner Plasmazellen zu sehen?

Ich wiederhole also nochmals, daß ich niemals Bilder sah, die mit einiger Wahrscheinlichkeit für eine genetische Beziehung der beiden Zellarten zu sprechen schienen. Ebensowenig allerdings solche, die für die Annahme einer Weiterentwicklung der Plasmazellen zu Bindegewebszellen zu verwerten wären.

Das Auftreten von Formen, wie sie z. B. Krompecher[21] als Übergänge zu Bindegewebe abbildet, darf uns nicht wundernehmen. Sie ähneln denjenigen, wie ich sie als in der Gefäßscheide vorkommend beschrieben habe, auffallend. Wenn man bedenkt, wie schmiegsam die Gestalt der protoplasmareichen Zellen sein muß, wird man begreifen, daß sie sich dem, ihnen zur Verfügung stehenden Raum akkomodieren und in dem Maße, als das neugebildete Bindegewebe straffer wird, immer mehr komprimiert werden und auch Spindelgestalt annehmen können, ohne deshalb ihre Natur aufzugeben.

Wohl alle Autoren stimmen darin überein, in den Plasmazellen keine absolut selbständige, von anderen Zellen streng zu sondernde Art zu sehen, sondern nur einen eigenen Funktionszustand, in den unter gewissen Verhältnissen irgend eine Zelle, sei es leukocytäre, sei es fixe Bindegewebs- oder Endothelzelle, gelangen kann. Solange man die Plasmazellen nur als pathologische Produkte kannte, war diese Auffassung eine selbstverständliche, da wir ja unter pathologischen Verhältnissen niemals die Bildung absolut neuer Formen beobachten können, sondern immer nur schon im Normalen vorkommende, wenn auch veränderte Elemente auftreten. Doch auch jetzt, wo wir wissen, daß Plasmazellen zu den Bestandteilen des normalen Gewebes gehören, müssen wir bei dieser Auffassung bleiben. Der Ausdruck der in ihrem Wesen noch ganz unklaren Funktion wäre die Entwicklung des Granoplasmas, mag die Zelle dem Zu- oder Wegtransport irgend welcher Substanzen oder sonst einem Zwecke dienen. Man könnte bei ihnen häufig von einer „Clasmatose“ im Sinne Ranviers sprechen, und dabei, wie er bei seinen Zellen, an einen sekretorischen Vorgang der „einzelligen Drüsen“ denken, da man, abgesehen von den Fällen der „Auslaugung“, neben gut gefärbten Zellen von ihrem Protoplasma abgetrennte, kernlose

Teile im Gewebe liegen sieht (Fig. 21, Taf. VII). Doch kann uns eine solche Annahme, solange sie nicht durch exakte, eingehende Untersuchungen gestützt ist, in der Erkenntnis des Wesens des Prozesses nicht weiter bringen. Dafür, daß die Plasmazellen eine bestimmte, wichtige Rolle zu spielen haben, spricht vielleicht auch der Umstand, daß man sie niemals als Phagocyten sieht, selbst im Netze nicht, wo bei dem immer so lebhaft vor sich gehenden Zellzerfall sonst fast alle Elemente als solche wirken können. Zu einer eigenen Anschauung gelangt Beattie[2], der die in der Bauchhöhle des Meerschweinchens nach Bakterieninjektionen auftretenden Zellen untersuchte. Wie schon erwähnt, leitet er sie von Serosabelagzellen, Blutgefäßendothelien, ausgewanderten, einkernigen Leukocyten und den schon normal um die Gefäße des Netzes herum vorkommenden lymphdrüsenähnlichen Zellagern ab. Er glaubt nun, daß seine Phagocyten im Stadium verminderter Aktivität, d. h. wenn sie keine Fremdkörpereinschlüsse zeigen, Plasmazellform annehmen. Im Sinne meiner Ausführungen könnte man die Beobachtung dahin deuten, daß die Zellen, wenn sie eben die Funktion, die in der Bildung des Granoplasmas ihren Ausdruck findet, übernommen haben, ihre bisherige als Phagocyten aufgeben.

Wenn wir schließlich die verschiedenen Entstehungsweisen der Plasmazellen im Netze rekapitulieren, kommen wir zu folgendem Resultate. Sie entstehen: 1. aus den großen Zellen in den Tâches laiteuses, und zwar direkt durch differenzierende Teilung oder aus den ebendort gebildeten Lymphocyten, durch Auftreten des Granoplasmas, ferner ebenso aus den gleichwertigen Elementen um die Gefäße, eventuell pathologisch aus mobilisierten Elementen der adventitiellen Gefäßscheide (Marchand); 2. aus emigrierten einkernigen Blutzellen, wenigstens unter pathologischen Verhältnissen.[1])

[1]) Daß auch normaliter eine Auswanderung von Blutzellen stattfindet, erscheint zwar a priori durchaus möglich, ist aber bis jetzt nicht sichergestellt.

Es mag befremdend erscheinen, daß ich eine Reihe anscheinend so differenter Entstehungsweisen für eine Zellart annehme, doch wird es weniger der Fall sein, wenn wir, auf einen Teil der bisherigen Ergebnisse zurückgreifend, näher auf sie eingehen. Wie erwähnt, fassen Ranvier, Jolly, Beattie u. a. die Tâches laiteuses, resp. die ihnen gleichwertigen Zellanhäufungen um die Gefäße direkt als kleine Lymphdrüsen auf. Ich glaube gezeigt zu haben, daß sie mit solchen tatsächlich wenigstens eine große Ähnlichkeit haben. Auch ihre Entstehung aus einkernigen, leukocytären Wanderzellen erinnert an die gewöhnlicher Lymphdrüsen, wie sie von Saxer beschrieben wurde. Auf jeden Fall aber sind die sie zusammensetzenden Elemente leukocytärer Natur. Ebenso auch Marchands „clasmatocytenähnliche Adventitiazellen", deren Bildung aus denselben Formen von Wanderzellen gezeigt wurde. Wenn wir nun annehmen, daß Plasmazellen sich auch aus emigrierten Blutzellen bilden können, so ist die Kluft, welche die beiden Entstehungsarten trennt, gewiß keine große, da diese Zellen in letzter Linie doch gleichen oder zum mindesten ganz ähnlichen Ursprungs in den lymphatischen Organen, wie den Lymphdrüsen, Milz, eventuell auch Knochenmark, sind.

Bei der Auffassung, daß die spezielle Form der Plasmazellen bloß der Ausdruck einer Funktion ist, die vorübergehend eine dazu geeignete Zelle (das sind, soviel wir bis jetzt wissen, nur Zellen leukocytärer Natur) übernehmen kann, wird es auch nicht wundernehmen, wenn ich die Plasmazellen einerseits direkt aus den großkernigen Zellen der Tâches laiteuses, andererseits indirekt aus den von letzteren gebildeten Lymphocyten entstehen lasse, ebenso wie die Annahme ungezwungen erscheint, daß diese letzteren, abgesehen von den durch Emigration ins Gewebe gelangten oder den aus Adventitiazellen gebildeten, direkt aus den großkernigen Tâches laiteuses-Zellen oder aus ihnen auf einem Umwege über die Plasmazellen entstehen können.

Kann man nach meinen Ausführungen sehr wohl von einer „histiogenen Abstammung der Plasmazellen" reden, so muß auch ich betonen, daß dies nur im Sinne von Jolly, Foà oder Marchand geschehen kann, nie aber im

Sinne von Unna. Nach den gegenwärtig herrschenden Anschauungen ist man auch nicht geneigt, einen Übergang so früh differenzierter Zellen, wie es Bindegewebszellen einerseits. leukocytäre Zellen andererseits sind, ineinander anzunehmen. Dagegen sprechen alle neueren Untersuchungen, besonders die über Bildung des Granulationsgewebes. Aus denselben Gründen müssen wir aber auch die Weiterentwicklung von Plasmazellen in Bindegewebszellen von vornherein für unwahrscheinlich erklären. konnten sie auch nie beobachten und halten die Deutung der Bilder. die zu dieser Annahme führten, für eine irrtümliche.

Daß wenigstens die Abkömmlinge der Plasmazellen leukocytärer Natur sind, geben ja eigentlich selbst die Anhänger ihrer histiogenen Abstammung zu, indem auch sie, wie z. B. Pappenheim, erklären, daß die Plasmatochterzellen von kleinen Lymphocyten mit den uns bis jetzt zur Verfügung stehenden Mitteln in keiner Weise zu unterscheiden sind. Um sich aus diesem Dilemma zu helfen, stellt er Parallelreihen histo- und hämatogener, morphologisch gleichwertiger Elemente auf, ein Vorgehen. daß um so aussichtsloser erscheint, da ja, vielleicht schon unter normalen Verhältnissen, ein dauernder Austausch dieser Elemente stattfindet. Auch Marchand sieht die Emigrationsfähigkeit einkerniger Blutzellen als gesichert an und stellt die Wahrscheinlichkeit einer Immigration seiner „Leukocytoiden" in die Gefäße als eine sehr große hin. (28, p. 129 u. 132.)

Ich bin mir dessen wohl bewußt, daß ich mir eine Ungenauigkeit habe zuschulden kommen lassen, indem ich im vorhergehenden meist von Lymphocyten und einkernigen Blutzellen im allgemeinen gesprochen habe. Es erscheint mir nicht zweifelhaft, daß sich sowohl große und kleine Lymphocyten als auch große einkernige Leukocyten an der Bildung der Plasmazellen beteiligen können. Doch erscheint mir die Entscheidung, in welchem Maße das geschieht, kaum herbeizuführen und kaum von wesentlicher Bedeutung. Denn wie im ersten Abschnitte erwähnt, möchte ich zwar eine strenge Scheidung zwischen granulierten und nichtgranulierten Blutzellen aufrecht erhalten wissen, erachte aber eine solche zwischen den einzelnen Typen der ungranulierten Formen nicht für gut möglich.

Zum Schlusse dieses Abschnittes sei noch hervorgehoben, daß die ausgeführten Anschauungen über die Genese der Plasmazellen in erster Linie auf Grund der Untersuchungen am

normalen Kaninchennetze gewonnen wurden, daß daher die Möglichkeit einer Genese aus fixen Bindegewebszellen unter anderweitigen Verhältnissen nicht durchaus in Abrede gestellt werden kann. Nur müßte sie uns in anderer Weise, als es bisher geschehen ist, bewiesen werden.

Myelocyten im Netze.

In zweien unter meinen Präparaten, die von verschiedenen Tieren stammten, traf ich isolierte Zellgruppen von besonderem Charakter an, die im folgenden beschrieben werden sollen. Das eine Präparat war mit polychromem Methylenblau, das andere mit Ehrlichs Triacid gefärbt worden. In dem ersten fand ich in der Nähe eines größeren venösen Gefäßes eine Ansammlung von Zellen, die zum Teil in Fig. 18, Taf. VII wiedergegeben ist.

Es sind große, protoplasmareiche ovale oder mehr eckige Zellen, in einzelnen Gruppen dicht aneinander gelagert oder auch isoliert (Fig. 18a, Taf. VII). Ihr Protoplasma ist homogen, ziemlich stark gefärbt. Der Kern ist groß, oval oder leicht gebuchtet, ungefähr zentral gelagert und scharf konturiert. Im ganzen ist sein Aussehen ein sehr helles, da das Chromatinnetz undeutlich und ungemein zart erscheint. In dasselbe sind einzelne eckige, grobe Chromatinbrocken eingeschaltet, wahrscheinlich echte Nukleolen. Vereinzelt sehen wir auch zweikernige Zellen, in denen die Kerne, sich gegenseitig abplattend, dicht aneinander liegen. Neben diesen Zellen finden sich solche von genau demselben Aussehen, nur daß ihr Protoplasma eine wechselnde Menge von allerfeinsten, unregelmäßig verteilten, rötlichen Granulis trägt (Fig 18b, Taf. VII). Bei ihnen pflegt der Kern schon etwas unregelmäßiger gestaltet, die Ausbuchtung stärker entwickelt zu sein, so daß sie Übergänge zu Zellen bilden, die noch annähernd dieselbe Größe haben, deren Protoplasma aber wesentlich heller gefärbt, deren Kern äußerst polymorph erscheint (Fig. 18c, Taf. VII). Diese Kerne sind meist stabförmig, in die Länge gezogen, überall gleich breit, mit abgerundeten Enden. Sie sind in der verschiedensten Weise gebogen, hufeisenförmig, S-förmig gewunden, in dreifachem rechten Winkel abgeknickt usw. Dann sieht man

Zellen, ebenfalls granuliert, deren Kerne ähnlich konfiguriert sind, aber durch ein bis zwei Einschnürungen in einzelne Abschnitte geteilt werden, die miteinander oft nur durch schmale Brücken in Verbindung stehen. Sie ähneln sehr den Kernen der gewöhnlichen polymorphkernigen Leukocyten, nur daß ihr Kontur noch deutlicher hervortritt, das Chromatin zum Teil noch einzelne Körner bildet, zum Teil aber schon zu dickeren, meist der Längsachse des Kernes ziemlich parallel verlaufenden Fäden umgewandelt ist. Auch die Größe der Zellen überschreitet die von Leukocyten nur um weniges, das Protoplasma ist nur noch sehr schwach gefärbt. Nur ein kleiner Schritt führt also zu denjenigen Zellen, die sich auch reichlich finden, bei denen von einer deutlichen Blaufärbung des Protoplasmas kaum mehr die Rede sein kann, die aber dieselben Granula führen, wie die übrigen (Fig. 18d, Taf. VII). Doch ist die Zellgrenze immer mit Sicherheit festzustellen. Diese letzten Zellen gleichen den Leukocyten mit β-Granulationen vollständig. Der Kern ist allerdings auffallend hell, was wohl auf die sehr starke Differenzierung des Präparates zurückzuführen ist. Denn auch an anderen Stellen verhalten sich die Leukocyten nicht anders.[1]) Zwischen den beschriebenen Zellen findet sich unregelmäßig verteilt eine größere Zahl von Zellen in Mitose, und zwar in den verschiedensten Stadien, vor und nach der Kern- resp. Zellteilung (Fig. 18e, Taf. VII). Sie alle haben ein ganz helles, homogenes Protoplasma und meist spärliche, aber vollkommen deutliche, feine rötliche Granula. Auffallenderweise überschreiten sie alle nicht die Größe von normalen Leukocyten, auch nicht die Zellen mit mitotischen „Mutterfiguren“. Im ganzen erhält man den Eindruck, daß die größeren Zellen mehr zentral gelagert sind, wenn auch mit kleineren untermengt, und daß, je kleiner die Zelle, desto lichter ihr Protoplasma wird.

Durch diesen Befund aufmerksam gemacht, fand ich bei genauester Durchsicht meiner Präparate einen zweiten, ähnlichen Herd, in einem, wie erwähnt, mit Triacid gefärbtem

[1]) Hier sei erwähnt, daß überhaupt in meinen Präparaten die Kernstruktur der Leukocyten viel deutlicher erscheint, als wir es von Blutausstrichpräparaten oder Schnittpräparaten her zu sehen gewohnt sind.

Netzstücke. Er ist ebenfalls an einem Gefäß gelegen, aber kleiner als der andere, enthält neben den großen rundkernigen Zellen und polymorphkernigen Leukocyten nur wenige Zwischenformen und nur zwei deutliche Mitosen. Die Granula, auch die der Zellen mit Kernteilungsfiguren, erscheinen ganz entsprechend der sonstigen Darstellung der β-Granulationen mit Triacid, bräunlich-violett, größer, vielleicht auch zahlreicher, aber weniger scharf als bei der Methylenblaufärbung. In keinem von den beiden Fällen konnten ähnliche Zellen in den Gefäßen nachgewiesen werden.

Wenn wir diese Befunde überblicken, so ist meiner Meinung nach nur eine Deutung derselben möglich, daß wir es mit Myelocyten und der Bildung von polymorphkernigen Leukocyten zu tun haben.

In beiden Präparaten stimmt die Art der Granulationen vollkommen mit der in den gewöhnlichen polymorphkernigen -granulierten Leukocyten überein, so verschieden sie auch bei jeder der beiden zufällig verwendeten Färbungsarten sich erweist. Daß sich die β-Granulationen durch polychromes Methylenblau überhaupt, und zwar metachromatisch gefärbt, darstellen lassen, ist von einzelnen Autoren angegeben, von anderen verneint worden. Ich konnte sie in einer größeren Zahl von Fällen ganz deutlich so darstellen. Woran es liegt, daß bei anscheinend vollkommen gleicher Behandlung in der Mehrzahl der Fälle dies allerdings nicht gelingt, kann ich nicht sagen. Daß sie mit Triacid gefärbt weniger distinkt, größer und dichter gedrängt erscheinen, wurde schon erwähnt. Trotz dieser Differenzen sind sie aber für β-Leukocyten charakteristisch, auch die metachromatischen Granula, die mit den bedeutend größeren und dichteren der Mastzellen nicht verwechselt werden können.

Wenn wir nun dieselben Granula in großen rundkernigen Zellen, zumal unter den beschriebenen Verhältnissen, antreffen, so sind wir wohl berechtigt, diese Zellen als Myelocyten (Ehrlich) anzusprechen, d. h. als Vorstufen der polymorphkernigen Leukocyten, besonders da sie auch sonst mit den Myelocyten des Knochenmarks morphologisch ganz übereinstimmen.

Das Auftreten von Myelocyten im Kaninchennetze wurde

schon von Dominici[9,10] bei experimenteller Typhusperitonitis und bei posthämorrhagischer Anämie beschrieben. Aus seinen Abbildungen geht hervor, daß auch er die betreffenden Zellhaufen an Gefäßen fand. Durch diesen Umstand mag man dazu bewogen werden, ihr Auftreten im Gewebe auf Emigration aus den Gefäßen zurückzuführen.

Dabei kann man daran denken, daß Myelocyten, deren Beweglichkeit mehrfach beobachtet wurde, als solche auswandern. oder im Sinne Ehrlichs annehmen, daß ausgewanderte Leukocyten im Gewebe wieder in die Form mit Rundkernen übergehen.

Doch wäre auch noch ein zweiter Erklärungsmodus möglich. Wie erinnerlich, wurden auch Zellen erwähnt, die sich von den myelocytenähnlichen nur durch das Fehlen der Granula unterschieden. In ihnen hätten wir vielleicht Analoga zu den von Hirschfeld[16], Pappenheim[36] u. a. beschriebenen ungranulierten Zellen des Knochenmarkes mit hellem Kern und basophilem Protoplasma zu sehen, die von ihnen als Vorstufen der granulierten Myelocyten gedeutet werden und sich eben durch Bildung der Granula in diese umwandeln. Diese Zellen [Myelocyte basophile (Dominici)] ähneln auffallend den großen Zellen der Tâches laiteuses,[1]) nur daß deren Protoplasma meistens nicht ganz so homogen ist.

Man könnte nun vielleicht annehmen, daß diese Zellen, die gewöhnlich die Fähigkeit besitzen, lymphatische Elemente zu bilden, unter Umständen auch die erlangen, sich in Myelocyten umzuwandeln und so polymorphkernige Leukocyten zu bilden, ein Vorgang, den man eventuell mit der myeloiden Umwandlung eines lymphatischen Organes auf eine Stufe stellen könnte, so daß man dann nicht für jeden Fall die Einschwemmung von besonderen Knochenmarkselementen postulieren müßte.

Mein Material ist natürlich zu klein, um mit Sicherheit sagen zu können, in welcher Weise sich der ganze Bildungsprozeß im Detail abspielt. Sicher ist, daß die Zelle, ohne an Größe zu verlieren, von der Form mit dem Rundkerne zu der

[1]) Auch Renaut[50] hebt die Ähnlichkeit der Zellen der Tâches laiteuses mit Markzellen hervor.

mit polymorphem Kerne gelangen, daß die Aufnahme der Granula vor oder nach der Umwandlung des Kernes eintreten kann. Ob dann das Auftreten der kleineren Zellformen in der Regel auf Reifung der größeren oder auf eingeschobener mitotischer oder amitotischer Zellteilung derselben beruht, wage ich nicht zu entscheiden. Daß ich Kernteilungsfiguren in den größeren Zellen nicht häufiger beobachten konnte (nur in dem Triacidpräparat sah ich eine in einer Zelle von mittlerer Größe), beruht vielleicht auf einem Zufall. Daß die zahlreichen Kernteilungsfiguren, die im Methylenblaupräparat zu sehen sind, offenbar einem späteren Entwicklungsstadium der Zellen angehören, dafür sprechen zwei Momente. Erstens entsprechen alle Zellen mit Mitosen in ihrer Größe ganz den ausgebildeten Leukocyten, zweitens aber haben, wie erwähnt, die großen Zellen ein ziemlich dunkel gefärbtes Protoplasma, während es, je kleiner die Zelle, je polymorpher der Kern wird, destomehr abblaßt, bis seine Färbung in den Zellen, die fertigen Leukocyten entsprechen, kaum mehr angedeutet erscheint. Dasselbe abgeblaßte Protoplasma weisen nun alle sich in mitotischer Teilung befindenden Zellen auf.

Man dürfte sie also den β-granulierten Leukocyten oder wenigstens einer ihnen schon sehr nahestehenden Vorstufe zuschreiben können.

Mitosen in Leukocyten und leukocytären Wanderzellen wurden schon vielfach beobachtet. Lange Zeit handelte es sich nur darum, nachzuweisen, daß Leukocyten überhaupt einer Vermehrung durch indirekte Teilung fähig seien. Trotz der bekannten positiven Befunde von Peremeschko, Lawdowski, Spronck, Marchand u. a. konnte Löwit noch immer daran festhalten, daß nur in Erythroblasten, nie in Leukoblasten Mitosen zu finden seien. Denn immer konnte der Einwand erhoben werden, es handle sich (im Gewebe) um mobilisierte Bindegewebszellen oder (im Blute) um Erythroblasten. Sogar als Flemming die Keimzentren der Lymphdrüsen beschrieb, wurden die betreffenden Zellen von Ribbert, v. Baumgarten u. a. als Abkömmlinge fixer Bindegewebszellen, Reticulumzellen gedeutet. Doch Flemmings[12] Beobachtung an Wanderzellen von Salamanderlarven scheint die Frage endgültig entschieden zu haben. Aber auch ihm kam es nur darauf an, die Zellen mit Kernteilungsfiguren als Leukocyten überhaupt gegenüber fixen Bindegewebszellen oder Erythroblasten festzustellen.

In granulierten, spezifisch gefärbten Blutzellen wurden dann Mitosen gesehen von Dekhuyzen[7], und zwar in der Membrana sacci-

formis eines Winterfrosches in zwei eosinophilen Leukocyten und H. F. Müller[34] beschrieb sie in eosinophilen Zellen des normalen Meerschweinchenknochenmarkes, sah sie aber nie in Zellen des zirkulierenden normalen Blutes. Später häuften sich die Beobachtungen, doch ist meines Wissens bisher E. Schwarz[61] der einzige gewesen, der mit Sicherheit Mitosen in Zellen mit Spezialgranulationen beschrieben hat, und zwar nachdem er durch Toxininjektionen eine lebhafte Tätigkeit des Knochenmarkes angeregt hatte. Doch bezieht er sie alle auf Myelocyten (er hält ein Vorkommen von Mitosen in polymorphkernigen Leukocyten überhaupt nicht für diskutierbar) und nimmt auch keine Reifung von ungranulierten zu granulierten Zellen an.

Durch vorliegende Beobachtungen glaube ich das Auftreten von Mitosen in β-granulierten Zellen auch außerhalb der normalen blutbildenden Organe sichergestellt zu haben. Es wurde auch ausgeführt, daß es sich dabei höchstwahrscheinlich um Zellen handelt, die in der Entwicklungsreihe den fertigen Leukocyten wenigstens sehr nahe stehen, daß ferner die granulierten Formen vielleicht aus ungranulierten hervorgehen können. Doch spreche ich diese letzten Sätze nur mit aller gebotenen Reserve aus.

Die sogenannten gefäß- und blutkörperchenbildenden Zellen des Netzes.

Im Jahre 1874 beschrieb Schäfer[55] im subcutanen Gewebe neugeborener Ratten Zellen, in deren Protoplasma sich kernlose rote Blutkörperchen durch Differenzierung bilden, und die durch Verschmelzung ihrer spitzen Enden Kapillarnetze formen. Fast gleichzeitig mit ihm veröffentlichte Ranvier[40] ähnliche Beobachtungen im Netze junger Kaninchen. Er fand die Entstehung seiner „Cellules vasoformatives“ in inniger Beziehung stehend zu den Tâches laiteuses. Bald darauf konnte Wissozky[66] dieselben Befunde in der Eihaut resp. Keimscheibe von Kaninchen- und Hühnerembryonen erheben. Ebenso deutet Kuborn[22] Bilder, die er in der embryonalen Leber sah, und in demselben Sinne, wenigstens was das Netz junger Säuger anbelangt, berichteten im großen und ganzen übereinstimmend Renaut[50], Nicolaides[35], François[14] u. a. Erst mehrere Jahre nach den ersten Veröffentlichungen fanden sich Autoren, die gegen diese Auffassung Stellung nahmen. Als einer der ersten S. Mayer[32], der die isolierten Gefäßstücke ebenso wie einen Teil der blind endigenden soliden oder kanalisierten Gefäßäste als Produkte einer Rückbildung auffaßte, die im Verlaufe des normalen Wachstums auftritt. Dann erklärte Spuler[62] die betreffenden Bilder als Artefakte, entstanden durch Zerreißen der jungen Gefäßsprossen bei unvorsichtiger Präparation. François

selber nahm an, daß wenigstens die zahlreichen, von Ranvier nicht beschriebenen Cellules vasoformatives, die ganz unabhängig von den Tâches laiteuses liegen, durch Wachstumsverhältnisse von den Stammgefäßen losgelöste Sprossen seien, die sich dann selbständig von ihrem ursprünglichen Ort entfernen und sekundär in ihrem Inneren rote Blutkörperchen bilden. Mit Recht hebt demgegenüber Saxer[54] hervor, daß man dann auch annehmen könne, die Erythrocyten seien von dem ursprünglichen Gefäßstamme her mitgenommen worden. Er berichtet über ähnliche Gebilde in der Allantois, die Erythroblasten, auch solche in Mitose enthalten.

In jüngster Zeit hat Renaut[51, 52] seine alte Anschauung verlassen und sieht die gefäßbildenden Zellen als Produkte einer Gefäßatrophie an, die im Verlaufe des starken Wachstums des Netzes unter gleichzeitiger ausgiebiger Gefäßneubildung stattfindet, nimmt also denselben Standpunkt ein wie Mayer, anscheinend ohne dessen Arbeit zu kennen. Ähnlich spricht sich schließlich auch Fuchs[15] aus.

Es würde mich zu weit führen, wollte ich hier auf die Beschreibung der fraglichen Zellen eingehen. Es erscheint dies auch nicht nötig, da die Autoren sich im ganzen über die morphologische Seite der Frage alle einig sind, welche Deutung immer sie den Gebilden zukommen lassen. Ich verweise diesbezüglich besonders auf die Arbeiten von Ranvier, Spuler und François, letztere beiden mit vorzüglichen Abbildungen. Es seien nur kurz jene Momente hervorgehoben, die zur Klärung der Frage geeignet zu sein scheinen.

In den ersten Lebenstagen des Kaninchens, solange das Netz noch als schmale Membran der hinteren Magenwand dicht anliegt, sehen wir noch nichts von den Cellules vasoformatives. Die Kapillarnetze, die in einem Teil der Tâches laiteuses liegen, stehen mit dem übrigen Gefäßsystem ausnahmlos in deutlicher, offener Verbindung. Erst später, wenn das Netz stark zu wachsen beginnt, treten in den Tâches laiteuses Gefäßnetze und spindelförmige, mehrkernige Gebilde, die rote Blutkörperchen enthalten, außerhalb derselben auf, die ohne Zusammenhang mit den Gefäßstämmen erscheinen. Daß wir es in ihnen mit progressiv sich entwickelnden Teilen des Gefäßsystemes zu tun haben, dafür führt Ranvier an, daß in älteren Stadien die isolierten Kapillarnetze auch größer sind als früher. Dies trifft ja auch zum Teil zu, läßt sich aber unschwer so deuten, daß eben in diesen späteren Stadien das ganze Gefäßsystem mit den Kapillarnetzen in seiner Entwick-

lung schon weiter gelangt ist, als in den früher beobachteten, und daß daher auch die Gefäßteile, die durch Rückbildung ihrer Verbindung vom übrigen Gefäßsystem isoliert werden, weit komplizierter erscheinen als früher.

Für die Auffassung der gefäßbildenden Zellen als untergehende Elemente scheinen folgende Momente zu sprechen. Die einzelnen spindelförmigen Zellen sind, wie auch fast alle Autoren hervorheben, in verschieden großen Abständen voneinander immer derart gelagert, daß, wenn man sich eine Verbindung zwischen ihnen hergestellt denkt, die Zellen alle mit ihrer Längsachse in diese Linie fallen würden. Und verlängert man diese Linie bis zum nächsten durchgängigen Gefäße, so gelangt man meistens zu einem kapillären, spitz auslaufenden Seitenast eines größeren Gefäßes, der in derselben Richtung verläuft und mit dem Gefäß noch in Kommunikation steht. Nicht ohne zwingenden Grund wird man annehmen können, daß im Netz weit verstreute Gebilde, die unabhängig voneinander entstanden, miteinander nicht zusammenhängen, sich in so gesetz- und zweckmäßiger Weise orientieren sollten. Dagegen sind die Bilder vollkommen verständlich, wenn wir in ihnen die Reste eines früher intakten, jetzt teilweise atrophierten Gefäßes sehen.

Allerdings treten manchmal Formen auf, deren Deutung kaum gelingen dürfte. So fand ich einmal im Netze eines elf Tage alten Kaninchens in einer zellarmen Partie zwischen zwei größeren Gefäßen ein Gebilde, das Fig. 17, Taf. VII darstellt. Wir sehen einen in sich scheinbar vollständig abgeschlossenen Hohlring aus vier Endothelzellen zusammengesetzt, in dessen Innerem Erythrocyten und kleine, mit Methylenblau intensiv gefärbte, homogene Körperchen liegen. Zwischen ihm und dem nächsten Gefäße zieht eine mehrfach unterbrochene Reihe von typischen spindelförmigen Cellules vasoformatives, sicher ohne mit dem Ringe in Verbindung zu stehen, und gelangt in die Nähe eines ebenso orientierten, zum Teil noch durchgängigen seitlichen Gefäßastes. Wir müssen wohl annehmen, daß der Teil, der früher die Verbindung des Kapillarringes mit dem Gefäße hergestellt hatte, sich spurlos retrahiert hat.

Neben normalen Erythrocyten finden wir fast regelmäßig in diesen Zellen auch kleine, meist runde Körperchen, die sich teils wie Hämoglobin, teils, wie erwähnt, intensiv mit Kernfarben tingieren. Erstere wurden als Vorstufen gedeutet, die sich aus dem Protoplasma der Zelle herausdifferenzieren und

durch Wachstum oder Konfluenz zu Erythrocyten werden. Es muß uns widerstreben, für einen Teil der roten Blutkörperchen eine Genese mit Umgehung des kernhaltigen Stadiums anzunehmen. Wollen wir aber, um das zu vermeiden, die dunklen Körner als ausgestoßene Kerne betrachten, wie kommt es dann, daß wir, abgesehen von den Befunden Saxers bei Embryonen, niemals kernhaltige Erythrocyten in den Cellules vasoformatives sehen, und überdies, wie sollten wir uns die intracelluläre Genese kernhaltiger Zellen innerhalb des Protoplasmas vorstellen? Ferner findet man, wie auch Spuler betont, hier und da wohlerhaltene Lenkocyten in diesen Zellen. Sollen die, wie Wissozky glaubt, auch intracellulär entstehen?

Die kleinen eosinophilen Körner haben wir meiner Meinung nach als Zerfallsprodukte der von der Zirkulation abgesperrten roten Blutkörperchen aufzufassen. Die anderen dunkel gefärbten wurden bisher meistens für ausgestoßene, zum Teil zerfallende Erythroblastenkerne gehalten. Doch glaube ich sie anders deuten zu müssen. Auch im zirkulierenden Blute bekommen wir in einem so späten postfötalen Stadium kaum je einen Erythroblasten zu Gesicht, nicht selten jedoch diese kernähnlichen dunklen Kugeln, besonders aber in blind endigenden Gefäßästen, deren Inhalt stagniert. Dort sehen wir sie oft in größeren Mengen angehäuft, vermengt mit Erythrocyten und Leukocyten mit zum Teil degenerierten Kernen. Wir hätten demnach in ihnen pyknotische und zerfallene Leukocytenkerne zu sehen, besonders solche polymorphkerniger Leukocyten, deren Untergang wir im jungen Netze auch außerhalb der Gefäße sehr reichlich beobachten können. Besonders evident wird dies, wenn dicht um die dunklen Körner oder auch etwas weiter von ihnen noch heller gefärbte Protoplasmareste gelagert sind.

Nach dem Gesagten können wir uns wohl der Anschauung von Mayer, Renaut und Fuchs anschließen und sehen demnach in den Cellules vasoformatives und sanguiformatives von Ranvier die Reste atrophierender Gefäße, die großenteils ihren früheren Inhalt in mehr oder weniger verändertem Zustande einschließen.[1])

[1]) Vergl. die Befunde von v. Baumgarten bei doppelter Unterbindung von Gefäßen.

Spulers und Fuchs Auffassung, in ihnen durch die Präparation herbeigeführte Artefakte zu erkennen, möchte ich höchstens für einzelne, im übrigen leicht kenntliche Fälle akzeptieren.

Eine weitere Frage ist es allerdings, wodurch diese auffallende Atrophie bedingt ist.

Renaut[51] meint, daß Gefäßendothelien bei ihrer indirekten Teilung in der Metaphase das Lumen der Kapillaren verschließen und dadurch eine Stauung des Blutes mit folgender Dehnung und Zerreißung der Gefäßwand herbeiführen. Dieser Erklärungsversuch erscheint, besonders so verallgemeinert, kaum annehmbar. Es wird überhaupt schwer sein, eine unmittelbare Veranlassung zu finden. Wir können wohl nur allgemein von Wachstumsverhältnissen sprechen, in deren Verlauf eine weitgehende Umlagerung der Gefäße notwendig wird.

Man könnte vielleicht daran denken, daß dieser Vorgang keineswegs auf das Netz beschränkt, sondern auch in anderen Organen weiter verbreitet ist, daß mit der raschen Größenzunahme der verschiedenen Organelemente und mit der durch das Wachstum bedingten gegenseitigen Verschiebung derselben, die alten Kapillaren, die sie um- und durchziehen, nicht ausgiebig Schritt halten können und zum Teil durch neue ersetzt werden. Daß wir bis jetzt nur im Netz und anderen Membranen darauf aufmerksam geworden sind, wäre begreiflich, da Schnittpräparate und überhaupt Organe, in denen sich der Vorgang nicht in einer Ebene abspielt, zum Studium ungeeignet sein müssen.

Es sei durchaus nicht behauptet, das Netz spiele bei der Bildung roter Blutkörperchen gar keine Rolle.

Ich konnte ebenso wie Melissenos[88] in den ersten Tagen hier und da Erythroblasten an Gefäßen liegen sehen. Ob diese durch Hämoglobinaufnahme lymphocytärer Zellen sich bilden, wie Renaut[50] meint, oder in ähnlicher Weise, wie im frühen embryonalen Leben es Saxer gezeigt hat, oder auf sonst eine Weise dahin gelangt sind, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls ist die ganze Erscheinung im extrauterinen Leben nur von rasch vorübergehender und unwesentlicher Bedeutung.

Das entzündete Netz.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, noch einige kurze Bemerkungen anzufügen, die sich auf Beobachtungen an Präparaten vom entzündeten Kaninchennetz beziehen, ohne daß ich an dieser Stelle weiter darauf eingehen möchte.

Wie eingangs erwähnt, fand ich in einer großen Zahl der untersuchten Fälle Erscheinungen von spontaner, d. h. nicht experimenteller Entzündung. Es fällt im Einzelfalle oft schwer zu sagen, ob der Befund schon als pathologischer zu betrachten ist. Doch kann man im allgemeinen Präparate, in denen Veränderungen an den Serosa-Belagzellen, reichlich polymorphkernige Leukocyten außerhalb der Gefäße, oder auch deutliche Zeichen von Proliferation im Bindegewebe vorhanden sind, als sicher pathologisch ansehen, abgesehen von solchen, in denen ausgesprochene tuberkelähnliche Knötchen, eingekapselte Cysticerken etc. zu konstatieren sind.

Die dabei auftretende Proliferation erstreckt sich oft auf sämtliche Elemente. Das Protoplasma der Deckzellen wird viel deutlicher als normal, nimmt die bekannte vielästige Spinnenform an und zeigt ausgesprochene faserige Struktur. Die Bindegewebszellen können stark vermehrt sein, ihr Protoplasma ist intensiver gefärbt. Doch sind sie dann nicht immer mit Sicherheit von den gleichfalls veränderten Deckzellen zu unterscheiden. Besonders deutlich aber ist die Vermehrung der freien Zellen, zumal in den Milchflecken und um die Gefäße, die häufig eine enorme Leukocytose zeigen. Vermindert scheinen mir nur die „Clasmatocyten".

Marchand,[25, 26] der die Vorgänge bei experimenteller akuter Entzündung am Meerschweinchennetze eingehend studierte, fand, daß sich die Adventitiazellen mobilisieren, abrunden und in fortgesetzter indirekter Zellteilung die großen Phagocyten (große einkernige Leukocyten), kleinen lymphoiden Zellen und Plasmazellen bilden, die er unter dem Namen „leukocytoider Zellen" zusammenfaßt. Doch nimmt er an, daß dieselben Elemente auch zu den Zellen, die in den Tâches laiteuses, um die Gefäße, eventuell auch verstreut im Netze vorkommen, in inniger Beziehung stehen.

Zuletzt aber[28] betont er ausschließlich die Umwandlung der Adventitiazellen als Quelle der Leukocytoiden. Gleich an dieser Stelle sei bemerkt, daß Marchand diese und die noch weiter unten zu zitierenden Ansichten, mit aller gebotenen Reserve vorgetragen hat. Doch möchte ich mir dazu folgende Bemerkungen gestatten.

Daß sich die Adventitiazellen an der Bildung von „Exsudatzellen" beteiligen, soll keineswegs in Abrede gestellt werden. Wenn auch unter anderen Verhältnissen wie Marchand, so konnte auch ich häufig beobachten, daß sie in der Weise, wie er es geschildert hat, anschwellen und sich von der Gefäßwand abheben. Was aber weiter aus ihnen wird, läßt sich schwer beurteilen, da ja die freien Zellen, zu denen sie eventuell werden können, schon unter normalen Verhältnissen unabhängig von den Adventitiazellen um die Gefäße herum vorkommen. Doch spricht manches dafür, daß ein Teil von ihnen von Adventitiazellen abstammt, da wir ja an diesen Veränderungen sehen, die ein Mobilwerden einzuleiten scheinen, und sie auch, soweit sie nicht gewöhnliche Bindegewebszellen sind, leukocytären Ursprunges sind, wie oben gezeigt wurde. Unter Einwirkung des Entzündungserregers könnten sie sich dann so verhalten, wie die freigebliebenen „Clasmatocyten", nämlich ihre Protoplasmafortsätze einziehen und sich dem rundkernigen Zellmaterial gleichwertig beimengen.[1])

Daß aber die Umwandlung der clasmatocytenähnlichen Adventitiazellen nicht ausschlaggebend sein kann, sieht man aus den bereits angeführten Fällen, wo die Gefäße direkt eingescheidet sind in Massen von freien Zellen und die Adventitiazellen trotzdem scheinbar ganz unverändert und platt ihnen anliegen. In diesen Fällen muß das Infiltrat aus den präformierten freien Zellen stammen oder aus emigrierten Blutzellen.

Marchand[28] (S. 129) sagt selbst: „Daß auch einkernige Zellen durch die Gefäße Auswanderung verlassen können, läßt sich durch Beobachtungen an anderen Stellen (sc. als am Netze)

[1]) Auf die Beteiligung der Bindegewebszellen an dessen Bildung soll hier gar nicht eingegangen werden.

beweisen". Und doch nimmt er nicht an, daß die bei Entzündung auftretenden einkernigen Formen durch Emigration am Orte erscheinen können, neigt vielmehr eher der Auffassung zu, daß die außerhalb der Gefäße gebildeten leukocytoiden Zellen „in die Blutbahn gelangen und auf diese Weise wirkliche Leukocyten bilden" (ibid. S. 65 u. 132). Wiederholt betont er, daß man beim Anblicke der perivaskulären Infiltrate geneigt sein könnte, sie sich durch Emigration entstanden zu denken, legt aber kein Gewicht auf diese Beobachtung. Wenn wir nun bei einem Entzündungsprozesse sehen, wie die Gefäße strotzend mit Leukocyten, manchmal überwiegend einkernigen Formen, gefüllt sind, wie solche Zellen in Menge in der Gefäßwand stecken,[1]) wie endlich daß perivaskuläre Infiltrat an Mächtigkeit zunimmt,[1]) werden wir dann nicht annehmen müssen, daß diese in der Gefäßwand steckenden Zellen in Auswanderung und nicht in Einwanderung in die Gefäße begriffen sind? Wenn wir gleichzeitig sehen, wie polymorphkernige Leukocyten auswandern — und bei diesen kann es sich doch sicher nur um Auswanderung handeln — und selbst daran denken, daß die beiden Zellarten nicht denselben chemotaktischen Gesetzen folgen müssen, werden wir uns leicht dazu entschließen können, eine gleichzeitig in so verschiedenem Sinne wirkende Chemotaxis anzunehmen, daß die einen Zellen veranlaßt werden, aus dem Gefäße in das Gewebe überzutreten, die anderen den umgekehrten Weg einzuschlagen? Das könnten wir doch nur auf Grund ganz gewichtiger Argumente tun.

Auch scheint es nicht notwendig zu sein, Schlüsse, die für das Netz von Giltigkeit sein können, so zu verallgemeinern, wie es Marchand getan hat, da wir nicht wissen, ob anderwärts die Bildung der Gefäßscheiden ebenso vor sich geht, wie in dem an leukocytären Zellen von Anfang an so reichen Organe. Daß aber auch durch die Annahme, die Elemente des Blutes könnten sich neben fixen Gewebselementen an der Bildung des einkernigen Infiltrates beteiligen, eine wesentliche Komplikation im Verständnisse des Vorganges eintreten würde,

[1]) Diese Beobachtung wurde allerdings größtenteils an anderen Objekten gemacht (a. a. O.).

kann nicht zugegeben werden, da den farblosen. einkernigen Blutzellen und den betreffenden Gewebszellen eine genetisch einheitliche Stellung zuerkannt werden mußte. Aus diesem Grunde bin ich auch, wie gesagt, durchaus geneigt anzunehmen, daß sich die „Leukocytoiden“ unter Umständen als wirkliche Leukocyten in Zirkulation begeben können, ohne zu glauben, daß damit, wie Marchand sagt, „die Auffassung der Leukocyten als einer von den Zellen des Bindegewebes ganz verschiedenen Zellart eine erhebliche Modifikation erfährt“.

Zusammenfassung.

Wenn wir die Hauptergebnisse dieser Arbeit zusammenfassen, kommen wir zu folgenden Sätzen:

1. Im Kaninchennetze kommen regelmäßig Organe vor (Tâches laiteuses [Ranvier]), die aus leukocytären einkernigen Wanderzellen entstanden, dauernd leukocytäre einkernige Zellen liefern.

2. Ranviers Clasmatocyten sind z. T. (Frosch, weiße Ratte) Mastzellen, z. T. (Kaninchen) einkernige Wanderzellen (große Phagocyten).

3. Plasmazellen sind ein konstanter Bestandteil des normalen Kaninchennetzes. Sie vermehren sich dort vorwiegend durch indirekte Teilung. Eine Beziehung zu Bindegewebszellen in irgendwelchem Sinne ist nicht nachzuweisen.

4. Unter Umständen treten im Kaninchennetze β-Myelocyten und β-granulierte Zellen mit Kernteilungsfiguren auf, die wahrscheinlich dortselbst β-Leukocyten bilden.

5. Die Cellules vasoformatives (Ranvier) sind nichts als Reste atrophierender Gefäße.

6. Im entzündeten Netze sind die clasmatocytenähnlichen Adventitiazellen (Marchand) in ausschlaggebender Weise an der Produktion des einkernigen Zellinfiltrates nicht beteiligt.

In Dankbarkeit gedenke ich des regen Interesses, das mein hochverehrter früherer Chef, der seither verschiedene Geheimrat

Prof. Weigert, an dem Fortgang meiner Arbeit genommen hat. Herrn Geh. Rat Prof. Ehrlich spreche ich für die Liebenswürdigkeit, mit der er eine Reihe meiner Präparate der Durchsicht unterzog, auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aus.

Nachtrag bei der Korrektur.

Erst nach Abschluß vorliegender Studien erhielt ich Kenntnis von Maximows neuester Arbeit „Über entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weißen Ratte und die dabei auftretenden Veränderungen der Mastzellen und Fettzellen“ (Zieglers Beiträge Bd. 35), auf die ich auch in meiner oben zitierten Arbeit schon Bezug genommen habe. Er spricht sich dortselbst über die Stellung der Clasmatocyten in Übereinstimmung mit meinen eben entwickelten Ansichten aus.

Kurt Ziegler in „Histologische Untersuchungen über das Ödem der Haut und des Unterhaut-Zellgewebes“ (Zieglers Beiträge, Bd. 36) gelangt zu dem Schlusse, daß die Clasmatocyten aus Zellen, die aus dem Gefäßsystem emigriert sind, entstehen. Doch ist es mir nicht möglich, auf diese Arbeit näher einzugehen.

Literatur.

(Aus der Literatur über Plasmazellen sind vorwiegend nur jene Arbeiten angeführt, auf die näher eingegangen wurde.)

1. Almkvist, Beiträge zur Kenntnis der Plasmazellen, bes. beim Lupus. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 58. 1901.
2. Beattie, The cells of inflammatory exudations. Journ. of Pathol. and Bact. Edinburgh and London. June 1902.
3. Boellke, Über die klinische Bedeutung der wichtigsten morphologischen Veränderungen an den roten Blutkörperchen. Dieses Archiv. Bd. 176, 1904.
4. Cohnheim, Über das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen bei der Entzündung. Dieses Archiv. Bd. 45, 1869.
5. Cornil, Des inflammations. Manuel d'histologie path. Cornil-Ranvier. T. 1, 1901. III. Edit.
6. Councilman, Acute interstitial Nephritis. Journ. of exp. Med. Vol. 3. No. 4 and 5, 1898.
7. Dekhuyzen, Über Mitosen in frei im Bindegewebe gelegenen Leukocyten. Anat. Anz. Bd. 6, 1891.
8. Dominici, Sur l'origine de la Plasmazelle. C. R. de l'assoc. des anatom. III. Sess. Lyon 1901.

9. Derselbe, Sang et moelle osseuse. Man. d'histol. path. Cornil-Ranvier. T. 2. 1902. III. Edit.
10. Derselbe, Polynucléaires et macrophages. Arch. de med. exp. Bd. 14, 1902.
11. Ehrlich, Leo, Der Ursprung der Plasmazellen. Dieses Archiv. Bd. 175, 1904.
12. Flemming, Über Teilung und Kernformen bei Leukocyten etc. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 37, 1891.
13. Foà, Sulla produzione cellulare nell' inflammazione. Accad. reale d. scienze di Torino, 1901—02.
14. François, Recherches sur le développement des vaisseaux et du sang dans le grand épiploon du Lapin. Arch d. Biologie. Bd. 13, 1895.
15. Fuchs, Über die sogen. „Intracelluläre" Entstehung der roten Blutkörperchen etc. Anat. Hefte. Bd. 22, 1903.
16. Hirschfeld, Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkszellen. Dieses Arch. Bd. 153, 1898.
17. Joannovics, Über das Vorkommen, die Bedeutung und Herkunft der Unnaschen Plasmazellen etc. Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. 20. 1899.
18. Jolly, Clasmatocytes et Mastzellen. C. R. de la soc. biol. 1900.
19. Derselbe, Les Plasmazellen du grand épiploon. ibid.
20. Derselbe, Cellules plasmatiques, cell. d'Ehrlich et Clasmatocytes. C. R. de l'assoc. des anat. III. Sess. Lyon, 1901.
21. Krompecher, Beiträge zu der Lehre von den Plasmazellen. Ziegl. Beitr. Bd. 24, 1898.
22. Kuborn, Du développement des vaisseaux et du sang dans le foie de l'embryon. Anat. Anz. Bd. 5, 1890.
23. Mallory, A histological study on Typhoid fever. Journ. of. exp. med. Vol. 3. No. 6, 1898.
24. v. Marschalko, Über die sogen. Plasmazellen etc. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 30, 1895.
25. Marchand, Bedeutung der großkernigen Wanderzellen etc. Sitzungsbericht d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwissensch. Marburg, 1897.
26. Derselbe, Über die bei Entzündung in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verh. d. d. path. Ges. I. 1898.
27. Derselbe, Über Clasmatocyten, Mastzellen u. Phagocyten des Netzes Verh. d. d. path. Ges.. IV, 1901.
28. Derselbe, Der Process der Wundheilung. Stuttgart, 1901.
29. Maximow, Exp. Unters. über d. entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Ziegl. Beitr. V. Suppl. Heft. 1902.
30. Derselbe, Clasmatocyten und Mastzellen. Centr. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 14, 1903.
31. Mayer, Sigmund, Die Blutgefäße in der Membrana hyaloidea des Froschauges. Naturwissenschaftl. Jahrbuch „Lotos". Neue Folge. Bd. 14, 1894.

32. Mayer, Sigmund, Studien zur Histologie u. Physiologie des Blutgefäßsystems. Anz. d. Kais. Akad. d. Wissensch. Wien, 1882.
33. Melissenos, Über Erythroblasten d. großen Netzes. Anat. Anz. Bd. 15, 1898—99.
34. Müller, H. F., Über Mitose an eosinophilen Zellen. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. Bd. 29, 1892.
35. Nicolaides, Über intracelluläre Genese von roten Blutkörperchen etc. Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abtlg. 1891.
36. Pappenheim, Vergl. Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarkes etc. Dieses Archiv. Bd. 157. 1899.
37. Derselbe, Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphocyten? Dieses Archiv. Bd. 165, 166. 1901.
38. Derselbe, Weitere kritische Ausführungen etc. Dieses Archiv. Bd. 169. 1902.
39. Ranvier, Technisches Lehrbuch der Histologie. Deutsch. Leipzig 1888.
40. Derselbe, Du développement et de l'accroissement des vaisseaux sanguins. Arch. de phys. norm. et path. Bd. 6. 1874.
41. Derselbe, Les clasmatocytes. C. R. de l'accad. 1890. I.
42. Derselbe, Transformation in vitro etc. ibid. 1891. I.
43. Derselbe, L'origine des cellules du pus etc. ibid.
44. Derselbe, Les clasmatocytes, les cell. fixes du tissu conj. et les globules du pus. ibid. T. 116. 1893.
45. Derselbe, Les clasmatocytes. Arch. d'anat. microsc. Bd. 3. 1899—1900.
46. Raudnitz, Beiträge zur Kenntnis der im Bindegewebe vorkommenden Zellarten. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 22. 1883.
47. v. Recklinghausen, Über Eiter- und Bindegewebskörperchen. Dieses Archiv. Bd. 28. 1863.
48. Reddingius, Über die phagocytären Erscheinungen bei der Entzündung etc. Verh. d. d. path. Ges. IV. 1901.
49. Reed, On the pathological changes in Hodgkin disease. Johns Hopkins Hosp. Reports. Bd. 10. No. 3—5.
50. Renaut, Traité d'histologie pratique. Paris 1893. Bd. I.
51. Derselbe, Sur la variation modelante des vaiss. sang. C. R. de l'assoc. des anat. III. Sess. Lyon 1901.
52. Derselbe, Sur la variation modelante des vaiss. sang. etc. ibid. IV. Sess. Montpellier 1902.
53. Renzi und Boeri, Das Netz als Schutzorgan. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 34. 1903.
54. Saxer, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen etc. Anat. Hefte. I. Abtlg. Bd. 6. 1896.
55. Schäfer, The intracellular development of blood-corpuscles in Mammals. Proc. of the Royal Soc. 1874. Referiert in Monthly micr. Journ. Bd. 11. 1874.

56. Schlesinger, Plasmazellen und Lymphocyten. Dieses Archiv. Bd. 169. 1902.
57. Schreiber, Ein bequemes Objekt zum Studium der Mastzellen (Clasmatocyten). Münch. med. Woch. Bd. 50. 1902.
58. Derselbe und Neumann, Clasmatocyten, Mastzellen und primäre Wanderzellen. Festschrift f. Jaffé 1901.
59. Derselbe, Die Bedeutung der sog. Clasmatocyten Ranviers. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 12. 1901.
60. Schottländer, Über Eierstocktuberkulose. Jena 1897.
61. Schwarz, Emil, Zur Cytogenese der Zellen des Knochenmarkes. Wien. klin. Woch. 1901.
62. Spuler, Über die intracelluläre Entstehung roter Blutkörperchen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 40. 1892.
63. Stassano und Haas. Physiologie des clasmatocytes. C. R. de la soc. biol. 1900.
64. Unna, Histologischer Atlas zur Pathologie der Haut. Heft 6—7.
65. Westphal, Über Mastzellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880.
66. Wissozky: Über das Eosin als Reagens auf Hämoglobin etc. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 13. 1877.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VII.

Die Figuren 2, 3, 13—15, 17—19 wurden bei Seibert Homog. Immers. 1/12 Occul. I, die übrigen Occul. III gezeichnet. Färbung: Unnas polychrom. Methylenblau und Pappenheims Methylgrün-Pyronin, modifiziert nach Unna.

Fig. 1. Aus einem fünftägigen Kaninchennetz Übergangsformen zwischen leukocytären Wanderzellen (a) und „Clasmatocyten" (d).
Fig. 2. Milchfleck auf einem Netz von elf Tagen.
Fig. 3. Partie aus einem Milchfleck eines ausgewachsenen Kaninchens.
Fig. 2—10, 12—15. Zellformen aus Milchflecken.
Fig. 11. Bindegewebszelle mit eingeschlossener intakter und degenerierter Plasmazelle.
Fig. 16. Mitose in Zelle mit polymorphem Kern.
Fig. 17. Gefäß- und blutbildende Zelle (Ranvier).
Fig. 18. Teil des im Texte beschriebenen Herdes von Myelocyten. (Das Bild ist kombiniert.)
Fig. 19. Plasmazellen in der Gefäßscheide. Das Gefäß mit seinen quergestellten Endothelkernen ist links nur angedeutet.
Fig. 20—22. Formen von Plasmazellen.
Fig. 23. Zelle in Mitose als Phagocyt aus einem Netze von acht Tagen. (Hämatoxylin-Eosin.)
Fig. 24—26. Plasmazellen in Degeneration.
Fig. 27. Große, hellkernige Zelle aus einem Milchfleck.
Fig. 28, 29. Plasmazellen in Mitose.

Fig. 30. Zelle mit großem, hellen Kern und Granoplasma.
Fig. 31. Zelle mit großem, dunklen Kern und Granoplasma.
Fig. 32—34. Bindegewebszellen mit eingeschlossenen intakten und degenerierten Plasmazellen.
Fig. 35, 38. Zellen aus einem Milchfleck.
Fig. 36, 37. Clasmatocyten.

Nähere Angaben finden sich im Texte. Aus technischen Gründen wurden in Fig. 17 die im Präparate grün erscheinenden Erythrocyten rot dargestellt, während die in Fig. 35—38 reproduzierten Zellen im Präparat (nach Heidenhain mit Eisenhämatoxylin gefärbt) bläulich-schwarz erscheinen.

XII.
Über Bazilleneinatmung.

Von

Dr. M. Saenger, Magdeburg.

(Mit 3 Figuren im Text.)

Wenn eingeatmete Bazillen im Einatmungsluftstrom schwebend in die Lungen eindringen, so dauert dieses Eindringen eben nur so lange, wie die Einatmung selbst dauert, d. h. etwa 1 bis 2 Sekunden; so werden ferner beim Hindurchstreichen durch die Luftwege die den Bazillen etwa anhaftenden schädlichen Eigenschaften in keiner Weise beeinträchtigt.

Wesentlich anders verhält es sich, wenn die eingeatmeten Bazillen im obersten Teil der Luftwege an deren Wandungen haften bleiben, von dort in die Lymph-, unter Umständen auch in die Blutbahnen aufgenommen werden und durch deren Vermittlung in die Lungen gelangen. Das Eindringen dauert nicht nur sehr viel länger auf diesem Wege als auf dem Luftwege, es ist auch für die fraglichen Eindringlinge ein ganz besonders gefahrvolles. Sie können in einer Lymphdrüse haften bleiben und daselbst eine mehr oder weniger lange Zeit zurückgehalten werden. Dies kann sich wiederholen. Gehen sie hierbei nicht zugrunde, so können sie, wenn sie schließlich doch noch in die Lungen gelangen, durch die langdauernde innige Berührung mit der Lymphflüssigkeit in ihrer chemischen, physikalischen, biologischen Beschaffenheit derart verändert

sein, daß sie ihre ursprünglichen giftigen Eigenschaften gar nicht mehr oder nur noch in geringem Grade besitzen.

Das gleiche gilt selbstverständlich auch von den Bazillen, die auf andere Weise, z. B. durch die Nahrungsaufnahme, in das Lymphgefäßsystem und durch dieses hindurch in die Lungen gelangen.

Hieraus ergibt sich, daß, wenn in die Einatmungsluft gelangte Bazillen zugleich mit dieser in die Alveolen einzudringen vermögen, die dadurch bedingte Gefahr außerordentlich viel größer ist, als wenn sie auf dem Wege durch das Lymphgefäßsystem in die Lungen gelangen. Ist letzteres der Fall, so kann es, trotzdem jeder während seines Lebens ungemein oft Gelegenheit hat, Tuberkelbazillen einzuatmen, nur verhältnismäßig recht selten zur Entstehung der Lungentuberkulose kommen. Die Furcht vor Bazilleneinatmung, welche seit Jahrzehnten wie ein Alp auf der zivilisierten Menschheit lastet, könnte dann als eine bei weitem übertriebene, als eine Art moderner Gespensterfurcht, und das Bestreben, möglichst alle Gelegenheiten zur Bazilleneinatmung aus der Welt zu schaffen, als ein ebenso vergebliches wie unnötiges Beginnen bezeichnet werden. Wir könnten dann unter Verzicht auf eine solche Danaidenarbeit unsere Verhütungsmaßregeln gegen die Ausbreitung der Tuberkulose darauf beschränken, einerseits die — eigentlich selbstverständliche — peinlichste Sauberkeit im Verkehr mit Tuberkulösen und bei Benutzung von ihnen stammender Gegenstände anzuraten, und andrerseits den Organismus an sich schwächlicher oder durch Krankheit geschwächter Personen durch geeignete Maßnahmen zu kräftigen und dadurch gegen die krankmachenden Eigenschaften etwa eingedrungener Bazillen zu schützen.

Allein die Verhältnisse sollen keineswegs so günstig liegen. Es soll experimentell unwiderleglich erwiesen sein, daß Bazillen nicht nur überhaupt im Einatmungsluftstrom schwebend in die Lungen gelangen können, sondern daß sie auch ausschließlich oder fast ausschließlich auf diese Weise hineingelangen.

Betrachten wir jedoch die mitgeteilten experimentellen Tatsachen, auf welche diese Anschauung sich stützt, etwas genauer, so ergibt sich, daß die Hekatomben von Kaninchen und

andern Versuchstieren, welche, um diese Tatsachen zu finden, auf dem Altar der Wissenschaft geopfert worden sind, vergeblich geopfert worden sind. Durch die in Frage kommenden Tierversuche ist nämlich nur bewiesen worden, was niemand bezweifelt: daß eingeatmete Bazillen unter besonders günstigen Umständen auch in die Lungen gelangen können, nicht aber: daß das Eindringen von Bazillen in die Lungen auf dem Luftwege mit keinen ungewöhnlichen Schwierigkeiten verbunden ist, und daß vor allen Dingen diese Art des Eindringens als die regelmäßige Art des Hineingelangens von Bazillen in die Lungen betrachtet werden darf bezw. muß.

Wenn wir eine bazillenhaltige Flüssigkeit zerstäuben und — von einem Versuchstier — inhalieren lassen, so kann es vorkommen, daß eine mehr oder weniger große Anzahl der eingedrungenen Tröpfchen, nachdem sie im obersten Teil der Luftwege an der Schleimhaut haften geblieben und untereinander sowie mit dem daselbst befindlichen Sekret zusammengeflossen, durch Aspiration in die tieferen Abschnitte des Atmungsapparats weiter befördert werden, d. h., daß sie infolge der ansaugenden Wirkung der Einatmung in zentripetaler Richtung auf der Schleimhaut entlang gleiten, anstatt wie zuvor im Luftstrom schwebend einzudringen. Selbstverständlich ist diese Art der Hineinbeförderung der inhalierten Flüssigkeit eine wesentlich langsamere, als es der Fall ist, wenn sie durch Inhalation hineinbefördert wird, d. h. in feiner Verteilung der Einatmungsluft beigemischt zugleich mit dieser eindringt. Trotzdem bewegt sich eine durch Aspiration auf der Schleimhaut entlang gleitende Flüssigkeit mit genügend großer Schnelligkeit,[1]) um bei der üblichen Dauer der Inhalationsversuche höchst bequem in die Alveolen gelangen zu können. Der Widerspruch, den Paul[2]) hiergegen erhebt, ist durch nichts begründet. Wer sich die Mühe nimmt, meinen in diesem Archiv Bd. 167 in meiner Arbeit „Zur Ätiologie

[1]) welche durch die zentrifugal wirkende Tätigkeit der Flimmerepithelien wenig beeinträchtigt wird.

[2]) Vergl. seine Arbeit: „Bakterieninvasion der Lungen durch die Inspirationsluft“ in der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 40, S. 468 u. ff.

der Lungentuberkulose" beschriebenen Aspirationsversuch zu wiederholen, wird mir hierin beistimmen. Der höchst einfache Versuch bestand im wesentlichen darin, daß ich in das tiefer stehende Ende einer mäßig weiten Glasröhre mittels Pravazspritze eine bestimmte Menge Methylenblaulösung hineinbrachte und darauf an dem anderen Ende der Röhre mit mehr oder weniger großer Kraft sog. Die Schnelligkeit der durch die Aspiration hervorgerufenen Bewegung ist, wenn von dem Einfluß der mehr oder weniger großen Aspirationsintensität abgesehen wird, innerhalb gewisser Grenzen um so größer, erstens je größer die Menge der in Bewegung gesetzten Flüssigkeit, zweitens je enger das Glasrohr oder der Luftkanal ist, auf dessen Innenwand sie entlang gleitet. Beide die Schnelligkeit der durch Aspiration bewegten Flüssigkeit fördernde Umstände sind aber vorhanden bei den Inhalationsversuchen mit zerstäubter bakterienhaltiger Flüssigkeit. Bei der ungeheuren Menge der mit der Einatmungsluft eindringenden Tröpfchen schlägt sich sehr bald eine beträchtliche Menge der inhalierten Flüssigkeit an den Wandungen des Mundes und des Rachens bezw. der Nase und des Rachens nieder. Bei der Kleinheit der in der Regel benutzten Versuchstiere müssen deren Luftkanäle, und zwar auch unter diesen die größeren, recht enge sein.

Daß tatsächlich durch Aspiration in wenigen Minuten staubförmige Körperchen, welche zusammen mit einer reichlichen Flüssigkeitsmenge sich auf der Innenwand der oberen Luftwege befinden, in die Lungen befördert werden können. vermochte ich dadurch festzustellen, daß ich einem in horizontaler Rückenlage auf einem Brett festgebundenen Kaninchen in Wasser suspendiertes Lycopodiumpulver in die Trachea einspritze. Bei der von Herrn Dr. Goerdeler, Assistenzarzt des Herrn Geheimrat Aufrecht, vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung der Lungen des 8 Minuten nach der Einspritzung getöteten Tieres ergab sich, daß ein recht beträchtlicher Teil des Lycopodiums bis in die Alveolen einzudringen vermocht hatte.

Übrigens ist auch noch von anderer Seite die Möglichkeit, daß nichtzerstäubte Flüssigkeit unter sonst gleichen Bedingungen, also auch in der gleichen Zeit wie bei den fraglichen Inhalationsversuchen in alle möglichen Teile der Lungen

aspiriert werden kann, experimentell bewiesen worden. Merkwürdigerweise ist dieser Beweis — allerdings unabsichtlich — von einem ebenso überzeugten als experimentell gewandten Anhänger der Inhalationstheorie geliefert worden, nämlich von Paul. Dieser Autor beschreibt in seiner bereits zitierten Arbeit eine Anzahl von Versuchen, in denen er stark bakterienhaltiges Material, das durch Zusatz von Seifenschaum oder auf andere Weise in eine schaumige Masse verwandelt war, in die Mundrachenhöhle von Versuchstieren brachte und dieselben nach einer bestimmten Versuchsdauer tötete. Das darauf festgestellte Hineingelangen einer beträchtlichen Anzahl von Keimen in die Lungen der Versuchstiere soll nun dadurch zu erklären sein, daß beim Zerplatzen bakterienhaltiger Schaumblasen unter dem Einfluß kräftiger inspiratorischer Luftstöße[1]) sich feinste Tröpfchen gebildet hätten und in die tiefsten Lungenabschnitte verschleudert worden seien. Daß vereinzelte Tröpfchen auf diese Weise vom Einatmungsluftstrom losgerissen und eine Strecke weit fortgeführt werden können, soll als möglich zugegeben werden. Allein, daß diese Tröpfchen fein genug waren, um bis zum Eindringen in die Lungen sich in der Einatmungsluft schwebend zu erhalten, und daß sie zahlreich genug waren, um die Menge der in die Lungen eingedrungenen Keime zu erklären, ist eine höchst willkürliche, wenig wahrscheinliche Annahme. Bekanntlich läßt sich eine feine Zerstäubung nur bei ganz dünnflüssigem Material erzielen, während zähflüssiges Material — und Paul bezeichnet ausdrücklich das von ihm benutzte als zähflüssig — eine besonders feine Zerstäubung nicht gestattet. Überdies läßt sich eine Zerstäubung, welche Tröpfchen von derartiger Feinheit liefert, daß diese letzteren unter besonders günstigen Umständen zugleich mit der Einatmungsluft in die Lungen gelangen könnten, in so einfacher Weise, wie es in den zuletzt erwähnten Versuchen der Fall sein soll, nicht erzielen. Sonst wären die ebenso komplizierten als teueren modernen Zerstäubungsapparate nach Wasmuth, Bulling u. a. durchaus überflüssig. Der Erklärungsversuch, den Paul hier vorbringt, ist eben eine durchaus in der Luft schwebende, zum

[1]) l. c. S. 489.

Teil mit bekannten physikalischen Tatsachen im Widerspruch stehende Hypothese.

Weit besser lassen sich demgegenüber die fraglichen Versuchsergebnisse in der Weise erklären, daß einzelne Teile des bakterienhaltigen Schaums aspiriert wurden. Dies ist um so wahrscheinlicher, als — wie sich sehr leicht mittels Glasröhre feststellen läßt — die Aspiration einer Flüssigkeit dadurch, daß sie in Schaum[1]) verwandelt wird, nicht nur nicht beeinträchtigt, sondern vielmehr noch begünstigt wird.

Daß etwa auch unter anderen Umständen, als wie sie bei Inhalationsversuchen mit zerstäubter bazillenhaltiger Flüssigkeit künstlich geschaffen sind, in die Einatmungsluft gelangte Bazillen, nachdem sie an der Schleimhaut der oberen Luftwege haften geblieben, durch Aspiration in die Alveolen befördert werden, ist nur unter folgenden Bedingungen möglich: nämlich, wenn a) reichliches, nicht zu zähflüssiges Sekret vorhanden, b) die Inspirationsintensität größer als die Exspirationsintensität ist, sei es infolge von Anstrengung, sei es infolge von krankhafter Atemnot.

Soll also durch Inhalationsversuche mit zerstäubter bazillenhaltiger Flüssigkeit der Beweis erbracht werden, daß inhalierte Bazillen in größerer Anzahl zugleich mit der Einatmungsluft in die Lungen einzudringen vermögen, so muß die Möglichkeit, daß die nach Beendigung des Versuchs in der Lunge und den kleinsten Bronchien gefundenen Bazillen durch Aspiration hineingelangt sind, mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies ist jedoch in keinem Fall geschehen.

Nur in ganz schüchterner Weise ist versucht worden, die Möglichkeit der Aspiration dadurch auszuschließen, daß angedeutet wurde, die Inspiration sei nicht intensiver gewesen als die Exspiration. Alle darauf hindeutenden Angaben sind indes ohne jede Beweiskraft. Einerseits fehlt jeder Hinweis darauf, in welcher auf Exaktheit Anspruch machenden Weise festgestellt wurde, daß die Einatmung nicht stärker war als die Ausatmung. Als ein solcher Hinweis kann die Angabe, daß auf

[1]) Schaum darf nicht mit Flüssigkeit in zerstäubtem Zustand verwechselt werden. In Schaum verwandelte Flüssigkeit hat sich in eine Anzahl mehr oder weniger kugelförmiger Membranen verwandelt.

„tunlichste“ Fernhaltung vertiefter Inspirationen geachtet wurde, nicht betrachtet werden. Andrerseits muß man annehmen, daß die ungewöhnliche, zum Teil höchst qualvolle Lage, in welche die Versuchstiere versetzt waren, daß ferner auch die Ansammlung ungewöhnlich reichlicher Flüssigkeit in den oberen Luftwegen infolge der an deren Wandungen sich niederschlagenden Tröpfchen und eine dadurch bedingte Kurzatmigkeit zu tieferen Inspirationen Veranlassung geben mußten.

Bei den Inhalationsversuchen mit bazillenhaltigem trockenen Staub ist die Möglichkeit, daß eingeatmete Bazillen, nachdem sie in den oberen Luftwegen an der Schleimhaut haften geblieben, durch Aspiration in die Alveolen befördert werden, eine erheblich geringere, als dies bei der Einatmung bazillenhaltigen feuchten Staubes (= zerstäubter Flüssigkeit) der Fall ist. Aber vorhanden ist diese Möglichkeit trotzdem. Der eingeatmete trockene Staub kann nämlich, nachdem er gegen die Schleimhaut angeprallt und daselbst haften geblieben, bei Anwesenheit von reichlichem, nicht zu zähflüssigem Sekret zugleich mit diesem bezw. mit Teilen desselben aspiriert werden (vergl. die Ausführungen im vorigen Abschnitt S. 270f.). Das Vorhandensein eines solchen Sekrets kann durch Katarrh bedingt sein, es kann auch die Folge einer durch den Reiz des eingeatmeten Staubes hervorgerufenen akuten Hypersekretion sein. Daß durch akute Hypersekretion in kürzester Zeit ungewöhnlich reichliche Sekretmengen produziert werden können, weiß jeder, der das Entstehen eines Asthmaanfalls öfter zu beobachten Gelegenheit hatte. Deshalb ist es auch ratsam, ja notwendig, um die Möglichkeit der Aspiration mit einiger Sicherheit ausschließen zu können, Inhalationsversuche mit trockenem Staub auf eine möglichst kurze Dauer zu beschränken.[1]) Bei der ungeheuren Menge der bei derartigen Versuchen in die obersten Luftwege hineingelangenden Staubteilchen müßte doch eigentlich ein beträchtlicher Bruchteil derselben schon in wenigen Atemzügen mit der Einatmungsluft in die Alveolen eindringen, wenn eben ein derartiges Eindringen so leicht vor sich gehen könnte, wie von mancher Seite angenommen wird!

[1]) Das gleiche gilt übrigens — der Grund liegt auf der Hand — auch von Versuchen mit zerstäubter Flüssigkeit.

Von besonderer Wichtigkeit ist es ferner, ob das Versuchstier unmittelbar nach dem Versuch getötet und untersucht wird, oder ob man es noch mehrere Wochen oder Monate am Leben läßt, um den eingedrungenen Bazillen Gelegenheit zu geben, bestimmte krankhafte Veränderungen in den Lungen hervorzurufen. Ist das zweite der Fall, so fehlt dem erzielten Versuchsergebnis jede Beweiskraft aus dem Grunde, weil ja die eingeatmeten und etwa an den Rachenwandungen haften gebliebenen Bazillen während der längeren Zwischenzeit zwischen dem Versuch und der Tötung des Tieres recht gut durch Vermittlung der Lymph- und Blutbahnen in die Lungen gelangt sein konnten. Daß solches möglich ist, daß in die Rachenhöhle durch Einatmung oder auf andere Weise gelangte Bazillen durch die Lymphbahnen aufgenommen und in die Lungen befördert werden können, lehren in vollkommen einwandsfreier Weise die von Aufrecht in seiner jüngst veröffentlichten Schrift: „Über die Lungenschwindsucht"[1]) S. 12 und 13 beschriebenen Versuche: Es wurden bei 7 Kaninchen tuberkulös-käsige Massen im Halse bezw. in der Gegend der Mandeln leicht verrieben. Wenn bei einigen dieser Versuchstiere mehrere Monate darauf deutliche tuberkulöse Veränderungen in den Lungen gefunden wurden, so läßt sich dieser Befund doch nicht etwa dadurch erklären, daß bei der Verreibung der tuberkulösen Masse im Halse der Versuchstiere eine Anzahl Tuberkelbazillen eingeatmet und von dem Einatmungsluftstrom in die Lungen verschleppt wurden! Eine solche Erklärung wäre noch weniger statthaft als die oben besprochene Erklärung, die Paul seinen Inhalationsversuchen mit der in einen schaumigen Zustand versetzten bazillenhaltigen Flüssigkeit anfügt. Das Nächstliegendste und Naturgemäßeste ist vielmehr, anzunehmen, daß die in den Rachen der Versuchstiere gebrachten Bazillen von dort in die Lymphbahnen und durch diese hindurch in die Lungen gelangten.

In anderer, jede Möglichkeit eines Irrtums ausschließenden Weise ist der experimentelle Beweis, daß in den Lymphstrom eingeführte Bazillen von diesem in die Lungen weiterbefördert werden können, bekanntlich durch von Behring geführt worden

[1]) Fabers Verlag, Magdeburg 1904.

(vergl. dessen „Leitsätze betreffend die Phthiseogenese beim Menschen und bei Tieren“, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 4).

Aber warum sollen denn nicht überall dahin, wohin die Einatmungsluft zu gelangen vermag, ebensogut auch staubförmige Beimengungen derselben gelangen können, sofern sie nur von genügender Feinheit, also etwa ebensogroß oder nicht erheblich größer als Tuberkelbazillen sind? Es sind in erster Linie physikalische Gründe, welche dagegen sprechen, und zwar solche, welche auch derjenige zu würdigen vermag, der auch nur die elementarsten Gesetze der Physik kennt.

Eines der hier in Betracht kommenden Gesetze ist zunächst das Trägheits- oder Beharrungsgesetz. Diesem Gesetz zufolge ändern eingeatmete Staubteilchen ihre Bewegungsrichtung beim Hindurchstreichen durch die Luftwege, wenn diese ihre Verlaufsrichtung ändern, nicht jedesmal genau entsprechend dem neuen Verlauf derselben. Tritt auch eine Abweichung von der bisherigen Bewegungsrichtung ein, so ist doch diese Abweichung anfangs eine durchaus geringfügige und wird nur allmählich größer. Die Folge davon ist, daß die eingeatmeten Staubteilchen bei jeder der so ungemein häufigen Verlaufsänderungen der Luftwege in ausgedehntem Maße gegen deren Wandungen anprallen und daselbst haften bleiben.

Daß dies nicht etwa bloß graue Theorie ist, läßt sich mit Hilfe nicht zu weiter Glasröhren, welche zickzackförmig gebogen sind, experimentell leicht feststellen, wie ich dies in meinen Arbeiten in der Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 21 und diesem Archiv Bd. 164 dargelegt habe. Nur ziehe man bei Bewertung der Versuchsergebnisse in Betracht,[1]) daß zunächst trockener Staub am Glas nicht haftet, so daß, um ein Haftenbleiben zu ermöglichen, die Innenwand der Glasröhre, etwa durch Hineinhauchen, zuvor mit einem feuchten Überzug versehen werden muß, was jedoch nur recht unvollkommen gelingt; daß ferner Wasser nur sehr schwer an Glas haftet, so daß also die gegen die einzelnen Teile der Innenwand der Röhre anprallenden Tröpfchen einer wässerigen Farbstofflösung zum größten Teil wieder abprallen; daß dagegen schließlich die Innenwände der Luftwege wegen ihres zusammenhängenden.

[1]) was Paul z. B. nicht tut.

schleimigen Überzugs ein Haftenbleiben der anprallenden Staubteichen in weit höherem Grade ermöglichen, als dies bei Glasröhren jemals der Fall ist.

Trotzdem vermag man auch bei Benutzung von Glasröhren Versuchsergebnisse zu erzielen, welche die hier in Frage kommende Wirkung des Beharrungsvermögens auf staubförmige Beimengungen der Einatmungsluft in deutlichster Weise zu veranschaulichen geeignet sind. Dies ist in ganz besonders hohem Grade der Fall, wenn man mit Zigarrenrauch experimentiert. Auf folgende Weise läßt sich dies höchst bequem

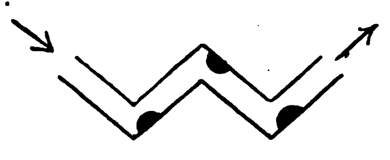


Fig. 1.

ausführen: Man füge in die eine Mündung einer zweihalsigen Wulffschen Flasche von etwa ½ Liter Inhalt eine Zigarre oder Zigarette luftdicht ein, zünde sie an und sauge an der anderen. offenen Mündung der Flasche, bis sich diese dicht mit Zigarrenrauch gefüllt. Nachdem sich der Zigarrenrauch etwas abgekühlt, sauge man ihn mit einiger Kraft durch eine etwa 2 mm weite, zickzackförmig gebogene Röhre hindurch an. Das Ergebnis ist dann, daß sich — in abnehmender Stärke — an jeder bezw. hinter jeder Biegungsstelle ein deutlicher Niederschlag bildet (vergl. Fig. 1), welcher ein Gemisch von Nikotin[1]) und unendlich feinen Kohlenteilchen darstellt.

Dieser Versuch ist auch deswegen von besonderer Bedeutung, weil er lehrt, daß die in Rede stehende Wirkung des Trägheitsgesetzes auch bei der denkbar feinsten Staubart in deutlichster Weise zur Geltung kommt. Ist doch Zigarrenrauch außerordentlich viel feiner als der mit den besten modernen Zerstäubern erzeugte Flüssigkeitsstaub, dessen einzelne Tröpfchen wiederum kleiner sind als Tuberkelbazillen u. dergl.

Übrigens gehorcht ja selbst die atmosphärische Luft, wie ich in einem in meiner Arbeit „Zur Ätiologie der Lungen-

[1]) Dasselbe scheidet sich beim Erkalten des Rauches in Form mikroskopisch kleiner, zähflüssiger Tröpfchen aus.

schwindsucht" (Dieses Archiv Bd. 167) beschriebenen Versuch festgestellt habe, in ausgesprochenster Weise der Wirkung des Beharrungsgesetzes!

Ein anderes, jedem Gebildeten bekanntes Gesetz ist das Gesetz vom Parallelogramm der Kräfte. Dieses Gesetz gelangt nun jedesmal zur Geltung, wenn die mit Staub beladene Einatmungsluft aus einem Bronchus in die aus ihm entspringenden sekundären Bronchien übergeht. Hierbei erhalten nämlich unmittelbar vor der Verzweigungsstelle sämtliche in der Atmungsluft schwebende Staubteilchen zugleich Bewegungs-

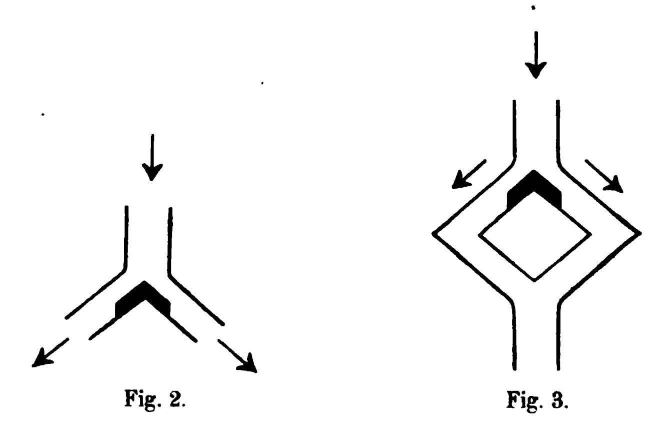


Fig. 2. Fig. 3.

impulse in der Richtung eines jeden der beiden sekundären Bronchien. Die Folge davon ist, daß die Staubteilchen gegen die Berührungskante der innen gelegenen Wände der sekundären Bronchien oder gegen die in der Nähe dieser Berührungskante gelegenen Wandteile getrieben werden. Da nun die Staubteilchen auch noch durch die Wirkung des Beharrungsgesetzes gegen diese Kante und die angrenzenden Wandteile getrieben werden, so müssen sie folglich in ausgedehntestem Maße daselbst gegen die Schleimhaut anprallen und haften bleiben.

Auch die eben besprochene Wirkung des Gesetzes vom Parallelogramm der Kräfte läßt sich ohne erhebliche Schwierigkeit mit entsprechend geformten Glasröhren und unter Benutzung von Zigarrenrauch aufs deutlichste veranschaulichen. Ich ließ vom Glasbläser 6 etwa 2 cm lange und 2 mm weite

Glasröhrchen in der Weise, wie sie auf nebenstehender Fig. 3 angegeben ist, verbinden. Führte ich nun das eine der beiden freien Röhrchen in die mit Zigarrenrauch gefüllte Wulffsche Flasche ein und sog kräftig an dem anderen freien Röhrchen, so bildete sich der auf der Abbildung angedeutete Niederschlag und zwar nur auf der der Flasche zugekehrten Seite des Glasmodells.

Nun könnte man einwenden: die hier in Frage kommenden Wirkungen des Gesetzes der Trägheit und des Gesetzes vom Parallelogramm der Kräfte werden im wesentlichen dadurch wieder aufgehoben, daß infolge von Luftstauungen an allen Biegungs- und Verzweigungsstellen der Luftwege ein Anprallen der nicht in den periphersten Schichten der Einatmungsluft befindlichen Staubteilchen gegen die Schleimhaut unmöglich sei. Daß aber derartige Luftstauungen das Anprallen auch der nicht in den periphersten Schichten der Einatmungsluft befindlichen Staubteilchen gegen die Schleimhaut nur wenig zu behindern vermögen, lehrt folgender Versuch.

Einen mit Zigarrenrauch gefüllten Politzerschen Ball verband ich durch einen Schlauch mit einer Glasröhre, deren freies Ende ich durch einen Wattepfropf verschloß. Drückte ich nun den Ball zusammen, so erhielt der in die Röhre hineinragende Teil des Wattepfropfs sofort eine braune Färbung. Trotzdem sich also die ursprünglich in der Röhre befindliche Luft infolge der aus dem Politzerschen Ball hereindringenden erheblich größeren Luftmenge unmittelbar vor der Watte staute, so vermochte dennoch die hierdurch entstehende sehr erhebliche Luftstauung das Hindurchdringen der Rauchteilchen nicht zu verhindern.

Auch aus folgendem Versuch ergibt sich, daß der Einwand von der Verhinderung des Anprallens in der Einatmungsluft schwebender Staubteilchen gegen die Schleimhäute der Luftwege durch Luftstauungen wenig stichhaltig ist. Ich schüttete durch die eine Öffnung einer Wulffschen Flasche eine Anzahl Schnitzel von rotem Lakmuspapier auf den Boden der Flasche, fügte in dieselbe Öffnung luftdicht eine Röhre ein, welche nur etwa zur Hälfte in die Flasche hineinragte, verband diese Röhre mit einer anderen Wulffschen Flasche, welche zu $\frac{2}{3}$ mit

Salmiakgeist gefüllt war, und brachte schließlich die andere bis dahin noch freie Öffnung der ersten Wulffschen Flasche mit einer Saugvorrichtung in Verbindung. Setzte ich nun diese Vorrichtung in Tätigkeit, so färbten sich die am Boden der ersten Flasche befindlichen Lakmuspapierschnitzel, soweit sie in der Verlängerung der zuführenden Röhre gelegen waren, sofort blau.

Der eben mitgeteilte Versuch zeigt ferner, daß nicht bloß staubförmige, sondern auch gasförmige Beimengungen der Luft der Wirkung des Trägheitsgesetzes in ausgesprochenstem Maße unterworfen sind.

Um nun auf die vereinte Wirkung dieses Gesetzes und des Gesetzes vom Parallelogramm der Kräfte auf eingeatmete Staubteilchen zurückzukommen, so kommt sie um so eher zur Geltung, je enger die Luftwege werden. Denn je geringer der Kanaldurchmesser wird, um so eher bringt jede durch diese Gesetze bewirkte Abweichung der Bewegungsrichtung von der Kanalachse die hindurchstreichenden Staubteilchen in Berührung mit der Kanalwand.

Die Hindernisse, welche dem Eindringen eingeatmeter Staubteilchen in die Lungen im Wege sind, nehmen also auch hiernach, je weiter die Staubteilchen in die Luftwege hineingelangen, um so mehr zu.

Eingeatmete Bazillen haben demnach außerordentlich wenig Aussicht, zugleich mit der Einatmungsluft in die feineren Luftwege und die Alveolen einzudringen. Sind sie durch die Mundhöhle, an dem Gaumensegel, den Gaumenbögen, den Mandeln vorbei, oder durch die Nasenwege in den Rachen gelangt, sind sie dem Schicksal entgangen, an dem Kehldeckel, den Taschen- und Stimmbändern haften zu bleiben, und durch den Engpaß der Stimmritze hindurch in die Luftröhre eingedrungen, so haben sie damit noch keineswegs die größten Hindernisse, welche ihrem Vordringen in der Richtung auf die Alveolen im Wege sind, überwunden! Diese Hindernisse werden vielmehr, wie oben dargelegt worden ist, um so größer und zahlreicher, je tiefer die Bazillen mit der Einatmungsluft in den Luftröhrenbaum hineingelangen!

Wenn es nun auch bei einem Laboratoriumversuch gelingen

sollte, in einwandfreier Weise nachzuweisen, daß von den zur Einatmung gelangten Bazillen wirklich eine Anzahl in die Lungen im Luftstrom schwebend einzudringen vermocht hat, so wird sich doch auch bei sorgfältiger Prüfung stets ergeben, daß diese Anzahl im Verhältnis zu der Zahl der überhaupt zur Einatmung gelangten Bazillen eine ganz verschwindend geringe ist. Denn nur bei ganz ungeheurer Menge in der Luft schwebender Bazillen ist die Möglichkeit vorhanden, daß einige von ihnen zugleich mit der Einatmungsluft in die Alveolen gelangen.[1]) Eine solche Möglichkeit ist aber außer in Laboratoriumversuchen niemals vorhanden.

Als experimenteller Beweis für diese Deduktion mag zunächst die Tatsache angeführt werden, daß ich bei einigen Inhalationsversuchen mit gebrannter Magnesia und Lycopodium[2]) festzustellen vermocht habe, daß im Verhältnis zu der Menge der überhaupt in die Einatmungsluft der Versuchstiere gelangten Staubteilchen nur ein ganz verschwindend geringer Bruchteil dieser Staubteilchen bis in die Alveolen gelangt ist.

In gleichem Sinne läßt sich ferner die Entstehungsgeschichte der sogenannten Staubinhalationskrankheiten verwerten: Wer öfter Gelegenheit hat, Arbeiter zu behandeln, welche in einer reichlich mit Kohlenstaub erfüllten Luft zu arbeiten gezwungen sind, weiß, daß in deren Nasen- und Rachenhöhlen innerhalb weniger Stunden sich die Schleimhaut mit einer vielfach recht dicken Schicht von Kohlenstaub bedeckt findet. Gelangte aber auch nur annähernd so viel Kohlenstaub in der gleichen Zeit in die Alveolen, so müßten diese in kürzester Zeit für die Atmung völlig ungeeignet werden, oder es müßte, wenn nicht der Tod durch Erstickung einträte, innerhalb weniger Tage zu einer schweren Erkrankung der Lungen kommen. Die Erfahrung lehrt jedoch, daß eine so reichliche Kohlenstaubablage-

[1]) Die gleiche Ansicht äußert unter Bezugnahme auf meinen in der Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 21 veröffentlichten Aufsatz Emmerich in seiner in derselben Zeitschrift (1901, Nr. 21) veröffentlichten Arbeit „Vergleichende Untersuchungen über die Leistungen verschiedener Inhalationssysteme“.

[2]) Diese Versuche habe ich zum Teil ebenfalls in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Goerdeler ausgeführt.

rung in den Lungen, die eine ernstere Erkrankung zur Folge hat, erst nach Jahr und Tag zustande zu kommen pflegt.

Hieraus folgt, daß im Verhältnis zu den in die Einatmungsluft gelangten Kohlenteilchen nur eine unendlich kleine Menge dieser Kohlenteilchen im Luftstrom schwebend bis in die Alveolen einzudringen vermag.[1]) Hieraus folgt ferner, daß, da doch die Zahl der Bazillen, die bei irgend einer durch das Leben gegebenen Gelegenheit eingeatmet werden können, niemals der ungeheuren Menge von Staubteilchen gleichkommt, die ein „Staubarbeiter" nicht bloß vorübergehend, sondern dauernd einzuatmen gezwungen ist, daß die Wahrscheinlichkeit in Wirklichkeit gleich Null ist, daß auf dem Luftwege in die Lungen gelangte Bazillen jemals eine Erkrankung der Lungen verursachen können.

Das Ergebnis der vorstehenden Ausführungen läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Daß das Eindringen von Bazillen in die Lungen ausschließlich oder fast ausschließlich auf dem Luftwege stattfindet, ist bisher nicht bewiesen worden.

2. Die Zahl der bei Laboratoriumversuchen wirklich in die Lungen inhalierten Bazillen ist im Verhältnis zu der Zahl der überhaupt inhalierten, aber an den Wandungen der oberen Luftwege haften gebliebenen Bazillen eine unendlich geringe.

3. Dagegen vermögen durch Einatmung mit der Nahrung oder sonstwie[2]) in die Mundrachenhöhle gelangte Bazillen recht gut in genügender Menge mit dem Lymphstrom in die Lungen einzudringen, um eine Erkrankung derselben herbeizuführen.

Wie bekanntlich von von Behring dargetan ist, soll auch in frühestem Lebensalter die Möglichkeit vorhanden sein, daß in den Magen gelangte Bazillen von dort durch den Lymphstrom in die Lungen verschleppt werden können.

[1]) Der Einfachheit halber mag die Möglichkeit der Aspiration von Kohlenteilchen mit dem in den in Frage kommenden Fällen nicht krankhaft vermehrten Bronchialsekret unberücksichtigt bleiben.

[2]) durch beschmutzte Gebrauchsgegenstände, durch unsaubere Finger (Volland) usw.

4. Das Eindringen von Bazillen in die Lungen kann demnach keineswegs ausschließlich oder fast ausschließlich auf dem Luftwege stattfinden. Es muß vielmehr angenommen werden, daß ein derartiges Eindringen von Bazillen in die Lungen, wenn es überhaupt vorkommt, jedenfalls ein höchst seltenes Vorkommnis ist.

Daß auch noch andere Gründe gegen die Richtigkeit der Hypothese, daß eine bakterielle Invasion der Lungen in der Regel auf dem Luftwege zustande komme, geltend gemacht werden, ist bekannt. Einer der schwerwiegendsten dieser Gründe scheint mir der zu sein, daß, wenn diese Hypothese richtig wäre, in Anbetracht der enormen Häufigkeit der Gelegenheiten zur Einatmung von Tuberkelbazillen die Zahl der Erkrankungen an Lungentuberkulose außerordentlich viel größer sein müßte, als es tatsächlich der Fall ist, ja daß dann sogar die gesamte Menschheit eigentlich längst an dieser Krankheit zugrunde gegangen sein müßte, zumal doch die Tuberkuloseverhütungsmaßregeln nach Cornet und Flügge erst seit wenigen Jahrzehnten empfohlen und angewandt werden.

Dieser Widerspruch zwischen Theorie und Erfahrung soll bekanntlich durch die Annahme, daß zur Erkrankung an Lungentuberkulose nicht bloß der Kochsche Bacillus, sondern auch eine besondere „Disposition" gehöre, in befriedigender Weise beseitigt werden!

Nun ist, wenn man den Umstand, daß nicht jede Aufnahme von Tuberkelbazillen in einen bestimmten Teil der Lymphbahnen zur Lungentuberkulose führt, durch eine individuell verschiedene Disposition erklärt, eine solche Erklärung sehr wohl annehmbar. Wir wissen, daß in den Lymphstrom gelangte Bazillen in Lymphdrüsen haften bleiben und daselbst längere Zeit, ja sogar dauernd zurückbehalten werden können. Wir wissen, daß die Lymphe eine für Bazillen keineswegs indifferente Flüssigkeit ist. Wir wissen, daß die Beschaffenheit der Lymphe eine recht wechselnde sein kann. Wir können schließlich im Anschluß an moderne bakteriologische Theorien annehmen, daß durch die langdauernde Anwesenheit eingedrungener Bazillen in den Lymphbahnen Zeit und Gelegenheit zur Bildung spezifischer antitoxischer Substanzen gegeben ist. Wenn man also annimmt, daß nur in einer bestimmten Zahl

von Fällen durch die individuelle, von vorn herein oder durch Krankheit erworbene Eigenart der Lymphbahnen und der Lymphflüssigkeit eine Disposition zur Erkrankung an Lungenschwindsucht vorhanden sei, so läßt sich in diesem Fall mit dem Wort „Disposition" ein konkreter Begriff verbinden.

Solches aber ist nicht der Fall, wenn man sich hartnäckig an die Inhalationshypothese anklammert.

Daß die Beschaffenheit der Luftröhrenwandungen auf in der Einatmungsluft schwebende und mit dieser hindurchstreichende Bazillen irgendwelchen fördernden und hemmenden Einfluß auszuüben vermag, wird wohl schwerlich jemand annehmen. Es bleibt also nichts übrig, als die „Disposition zur Lungenschwindsucht", sofern sie zur Ergänzung der Inhalationstheorie dienen soll, durch die Annahme zu erklären, daß es von der chemischen und biologischen Eigenart des Lungengewebes abhängt, ob etwa eingedrungene Tuberkelbazillen ihre giftigen Eigenschaften zu entfalten vermögen oder nicht. Ob aber eine solche Annahme zutrifft oder nicht, dies zu beurteilen fehlt uns jeder Anhalt. Ob und in welcher Weise die Beschaffenheit des Lungengewebes die spezifischen Eigenschaften eingedrungener Tuberkelbazillen zu beeinflussen vermochte, das wissen wir einfach nicht.

Daß durch eine derartige Annahme, welche sachlich durch nichts begründet ist und ihr Dasein nur dem Umstand verdankt, daß sie dazu bestimmt ist, den Widerspruch zwischen der Erfahrung und der Inhalationshypothese zu verdecken, die letztere um nichts wahrscheinlicher wird, ist klar. In dieser Weise, d. h. indem die Mängel der einen Hypothese durch eine andere nicht minder mangelhafte Hypothese zu verdecken gesucht wird, kann eben unser Naturerkennen — und die Medizin gehört doch schließlich auch zu den Naturwissenschaften — in keiner Weise gefördert werden. Dies lehrt in eindringlichster Weise das Beispiel der spekulativen Philosophie, durch deren Studium wir zwar erfahren, wie sich die Welt in den Köpfen einiger großer und kleiner Denker malt, dagegen herzlich wenig Aufklärung darüber erhalten, wie die Welt wirklich beschaffen ist.

XIII.
Beiträge zur Entstehung der akuten allgemeinen Miliartuberkulose.

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Kgl. hygienischen Instituts in Posen.)

Von
Dr. Hermann Silbergleit,
früherem Assistenzarzt am städtischen Krankenhaus in Posen, jetzt in Schöneberg bei Berlin.

Weigerts Lehre von dem Zustandekommen der akuten Miliartuberkulose hat sich trotz mannigfacher zustimmender Äußerungen niemals vollständiger Anerkennung zu erfreuen gehabt.

Nachdem zuerst Baumgarten in der pathologischen Mykologie gegen sie aufgetreten ist, hat neuerdings Ribbert und seine Schule ihr Opposition gemacht.

Wenn auch Weigert selbst, Hanau, Benda, Schmorl, und in kurzer Mitteilung Lubarsch, für die Hauptpunkte der Weigertschen Lehre eingetreten sind, so erscheint es doch wünschenswert, weiteres Material zur Entscheidung der Streitfragen zu sammeln und zu veröffentlichen.

Deswegen wurde ich von Herrn Professor Lubarsch veranlaßt, die in den Jahren 1900 bis Anfang 1904 im Pathologischen Institut zu Posen gesammelten Fälle von akuter allgemeiner Miliartuberkulose näher zu bearbeiten.

Ich beginne mit der Wiedergabe der Fälle, die so geordnet sind, daß mit den Fällen von Lungenvenentuberkulose begonnen und mit den negativen Fällen geschlossen wird.

A. 11 Fälle von Lungenvenentuberkulose.

Fall I.[1]) Sophie Kosicka, 2—3 Monate. S.-Nr. 137, 1900.

Leiche eines etwa 2½ Monate alten Kindes weiblichen Geschlechts von sehr schlechtem Ernährungszustande.

Linke Knöchelgegend von einem Gazeverband bedeckt, nach dessen Abnahme am äußeren Malleolus ein etwa 2 cm langer, 1 cm breiter, mit

[1]) Es werden die Protokolle nicht vollständig wiedergegeben, sondern nur soweit sie für die bearbeiteten Fragen wichtig sind.

Jodoformpulver bedeckter Defekt vortritt, um den herum die Haut in einer Ausdehnung von 3½ cm Höhe, 4 cm Breite von einer blauroten lappigen Bildung eingenommen erscheint; in diesem ganzen Bezirk ist das Unterhautzellengewebe durchfeuchtet, verdickt.

Beide Lungen stark ausgedehnt, überall frei.

Linke Lunge sehr voluminös, an der Pleura rötlich durchschimmernd und mit zahlreichen grauen Knötchen übersät. Mit Rücksicht auf die Präparation der Venen wird die Lunge nicht in gewöhnlicher Weise aufgeschnitten, sondern zunächst vom Hilus aus die Venen präpariert, deren Intima sich aber überall intakt zeigt. Auf dem Durchschnitt die Lunge sehr blutreich und von zahlreichen grauen und gelblichen Knötchen durchsetzt. Bronchien gerötet, mit etwas Schleim. Bronchiale Lymphknoten zum Teil verkäst. Rechte Lunge voluminöser wie die linke. Bei der Präparation der Venen der rechten Lunge findet sich in einer großen Vene des Unterlappens eine längliche, etwa 1¼ cm lange, gelbliche, rauhe Hervorragung der Wand, in einem kleineren Ast noch eine kleinere gleichartige. In anderen Venen lassen sich unter der Intima ganz feine graue Knötchen erkennen. Auf dem Durchschnitt die Lunge im ganzen wie links, nur im unteren Teil des Ober- und oberen des Unterlappens einige fast bohnengroße, feste, luftleere käsige Herde.

Die bronchialen Lymphknoten sehr blutreich und von käsigen Herden durchsetzt.

Die Tracheobronchialdrüsen blutreich und zum Teil verkäst. Ductus thoracicus frei. Die Milz ist stark vergrößert, zeigt bereits an der Oberfläche zahlreiche graue und gelbliche Knötchen, auf dem Durchschnitt sehr blutreich, mit etwas vorquellender Pulpa und zahlreichen grauen, gelblichen, nur wenig über hirsekorngroßen Knötchen durchsetzt. Mesenteriale Lymphknoten vergrößert, aber nicht verkäst.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von großen ulcerierten Venentuberkeln der rechten Lunge. Alte verkäste Herde in der rechten Lunge. Miliare Tuberkel der Lungen, Milz, Leber und Leberkapsel, Nieren, des Uterus, der Schilddrüse, der Hirnhäute und Thymus, Nebennieren und Hirnsubstanz, sowie der Venen der großen Lunge und des rechten Herzens, verkäste und geplatzte Darmfollikel. Tuberkulöse Geschwüre der linken Knöchelgegend, großes Angiom des linken Unterschenkels.

Fall II. Karoline Kaczorowska, 42 Jahre. S.-Nr. 218. 5. 6. 1902.

Im ganzen große, kräftig gebaute, weibliche Leiche.

Lunge stark ausgedehnt, die linke mit der costalen Pleura in ziemlicher Ausdehnung stark verwachsen, die rechte frei.

Die linke Lunge zeigt an der Oberfläche der Pleura zahlreiche weißliche Verdickungen mit vielfach hervorschimmernden grauen Knötchen. In der Spitze findet sich eine Reihe von kleinen Höhlen und stark schiefrig

indurierte Partien, im Unterlappen ist die ganze Lunge von zahlreichen graugelblichen, vielfach zusammenfließenden Knötchen durchsetzt.

In einem größeren Venenast des oberen Teils des rechten Unterlappens findet sich eine in das Lumen weit hineinragende 2 cm lange, käsige. an den Spitzen deutlich ulcerierte Erhebung.

In den Arterien dunkles geronnenes und flüssiges Blut. Bronchialschleimhaut stark gerötet, mit Schleim bedeckt.

Rechte Lunge groß, gebläht, Pleura mit zahlreichen grauen Knötchen übersät, ebenso die ganze Lungensubstanz, hier sind die grauen Knötchen meist in lufthaltiges hyperämisches Gewebe eingesprengt. Bronchien und Arterien wie links; in den Venen, nur vereinzelte kleine Tuberkel aber keine größeren Herde. Bronchiale und tracheobronchiale Lymphknoten ziemlich stark durchfeuchtet und von zahlreichen grauen Knötchen durchsetzt. Ductus thoracicus weit und mit durchaus glatter Wandung. Milz groß, zeigt bereits an der Oberfläche zahlreiche graue Knötchen. auf dem Durchschnitt blutreich und von zahlreichen grauen und gelblichen Knötchen durchsetzt. Mesenteriale Lymphknoten wenig geschwellt und in eine kalkharte höckrige Masse umgewandelt.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von einem großen Lungenvenentuberkel des rechten Unterlappens. Alte ulceröse Tuberkulose des linken Oberlappens. verkalkte Tuberkulose der rechten Lungenspitze, verkalkte Mesenterialdrüsentuberkulose. alte, zum Teil vernarbende Darmgeschwüre. Miliartuberkel des Endokards, der Lungenvenenintima, der Schilddrüsen, Milz, Nieren. Leber; tuberkulöse Pleuritis, Miliartuberkel der Glissonschen Kapsel und der Uterusserosa, der Pia mater basalis cerebri; kleine Blutungen und Erweichungen der Gehirnrinde. Pleuraadhäsionen. subseröses Uterusmyom, schlaffes Herz, Verfettungen der Aortenintima, Thromben im Plexus uterinus.

Fall III. Filipowska, 1¾ Jahre alt. S.-Nr. 69. 28. 2. 1901.

Kleine, im ganzen grazil gebaute Leiche eines etwa 2 Jahre alten Mädchens mit starker Abmagerung.

Rechte Lunge mit der costalen Pleura teils flächenhaft verklebt, teils verwachsen. Linke Lunge nur an der Spitze ganz leicht verwachsen. Linke Lunge ist ziemlich gedunsen, etwas schwer. Pleura von zahlreichen grauen Knötchen übersät. Daneben fühlt und sieht man noch größere gelbliche Knoten unter der Pleura durch.

Es werden zunächst, bevor die Lunge aufgeschnitten wird. die Lungenvenen präpariert, die größtenteils dunkles geronnenes Blut enthalten.

In 2 Venenästen des linken Unterlappens sind mehrere gelbe, länglich gestaltete Hervorragungen, die etwas unebene Oberfläche besitzen. In anderen Venenästen sind vereinzelt graue, kaum stecknadelgroße sekundäre Knötchen vorhanden.

Auf dem Durchschnitt finden sich besonders in dem Hilus, aber im ganzen stärker im Ober- wie im Unterlappen zahlreiche käsige, vielfach um Bronchien herum gruppierte Herde. Das dazwischenliegende Gewebe ist lufthaltig, sehr blutreich und vielfach von grauen und gelblichen, etwa hirsekorngroßen Knoten durchsetzt. Im Unterlappen sind diese kleinen Herde besonders reichlich. Lungenarterien enthalten dunkle Blutgerinnsel, in den Bronchien reichlich eitriger Schleim, Schleimhaut schwach gerötet. Die rechte Lunge an der Pleura wie die linke, nur finden sich hier noch strangförmige Verwachsungen zwischen den einzelnen Lappen. Hier findet sich in einer Lungenvene ein großer, von käsigem Material bedeckter Defekt. Lungengewebe luftleer zum größten Teil und von zahllosen käsigen, vielfach um die Bronchien gruppierten, aber auch zu größeren Gruppen zusammenfließenden lobulären Herden durchsetzt. Die bronchialen und tracheobronchialen Lymphknoten sind stark vergrößert und fast in ganzer Ausdehnung verkäst. Gleiche Veränderung zeigen die mediastinalen Drüsen. Die Milz groß, im ganzen blutreich und von zahlreichen grauen und gelbroten, hirsekorngroßen Knötchen durchsetzt. Die Mesenteriallymphknoten sind sehr stark vergrößert und verkäst.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von tuberkulös-käsiger Endophlebitis einzelner Venen der rechten Lunge, ältere tuberkulös-käsige Peribronchitis und Pneumonie. Miliartuberkulose der Lungen, des Endokards, des Thymus, der Milz, der Nieren und Leber, tuberkulöse Pleuritis, Meningitis und Ependymitis, Miliartuberkel des Klein- und Großhirns.

Fall IV. Galz, Franz, 29 Jahre. S.-Nr. 36, 26. 1. 1902.

Im ganzen große, kräftig gebaute, männliche Leiche.

In der linken Pleurahöhle etwa 20 ccm klare Flüssigkeit, die linke Lunge ausgedehnt und an der Spitze mit der costalen Pleura ziemlich fest verwachsen.

Die rechte Lunge fast in ganzer Ausdehnung mit der costalen Pleura verwachsen; am Zwerchfell sind die Verwachsungen verhältnißmäßig leicht löslich.

Die linke Lunge sehr voluminös, zeigt in der Pleura zahlreiche, graue, kaum hirsekorngroße Knötchen.

Bei einem kleinen Einschnitt zeigt sich die ganze Lunge durchsetzt von zahllosen, vielfach zusammenfließenden, über hirsekorngroßen grauen und graugelblichen Knötchen. Die zunächst aufgeschnittenen Lungenvenen enthalten dunkles flüssiges Blut, lassen aber keine Wandveränderungen erkennen.

Der Duct. thorac., der bis zum Übergang in die Vena subclavia verfolgt wird, ist sehr eng und ohne Wandveränderungen. Die rechte Lunge voluminöser wie die linke, mit einigen Höhlenbildungen an der Spitze und indurierten, darunter liegenden Partien. Der Unterlappen zeigt

ebenfalls zahllose graue Knötchen in der Pleura; auch auf dem Durchschnitt in lufthaltiges hyperämisches Gewebe eingebettete graue und graugelbliche Knötchen. Die meisten Lungenvenen enthalten flüssiges Blut; hie und da etwa linsengroße graue Knötchen. In einem kleineren Aste des Mittellappens findet sich eine längliche grauweißliche, stellenweis käsige Verdickung der Intima von 5 mm Länge.

Die tracheobronchialen Lymphknoten stark anthrakotisch, hie und da von grauen Knötchen eingenommen.

Milz sehr groß, von zahlreichen miliaren und submiliaren Knötchen übersät.

Beide Nieren groß. An der Oberfläche zahlreiche graue und graugelbliche, etwa stecknadelkopfgroße, stellenweis zu Gruppen konfluierende Herde, auf dem Durchschnitt bis tief in die Marksubstanz sich erstreckend.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von Lungenvenentuberkulose der rechten Lunge. Miliartuberkulose der Lungen, Speiseröhren- und Magenschleimhaut, der Milz, Leber, Nieren, Harnblase und Schilddrüsen. Alte ulceröse Tuberkulose der rechten Lungenspitze, verkalkte tuberkulöse Herde des Unterlappens, tuberkulöse Geschwüre der Luftröhre und des Darms. Tuberkulöse Meningitis. Erweiterung des rechten Herzens.

Fall V. Heinrich Kwiatkowski, 1½ Jahr, eingebracht. S.-Nr. 355. 11. 10. 1902.

Abgemagertes Kind männlichen Geschlechts. Epiphysen der Radius und Ulna angeschwollen. Haut und Muskulatur atrophisch. Rachitischer Rosenkranz. Das mit zahlreichen kleinen miliaren Knötchen durchsetzte Netz bedeckt die Därme. Keine freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Die Serosa der Därme ist wie das Mesenterium mit zahlreichen miliaren Knötchen durchsetzt. Ebenso die Oberfläche der Leber. Die Mesenterialdrüsen stark geschwollen.

Linke Lunge zeigt an ihrer bläulichroten Oberfläche einzelne Blutungen, daneben sind zahlreiche kleine durchscheinende miliare Knötchen bemerkbar. Die Pleura ist an der Seite und Spitze der Lunge fest mit der Thoraxwand verwachsen, verdickt. Auf dem Durchschnitt zeigt die Lunge rote Farbe. Blutig tingierte Flüssigkeit leicht exprimierbar.

Zahlreiche graue durchscheinende Knötchen sind sichtbar, besonders im Oberlappen.

Rechte Lunge zeigt auch Verwachsungen; auf der Pleura zahlreiche kleine miliare Knötchen, grau durchscheinend. Auf dem Durchschnitt dasselbe Bild wie links. Die den oberen Teil des Unterlappens versorgenden Venen weisen auf ihrer Innenfläche 2 längliche Verdickungen der Wand auf, von denen die eine 2 cm, die andere 1½ cm lang ist. Letztere ist größtenteils verkäst.

Milz zeigt auf dem Durchschnitt viele miliare Knötchen.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose ausgehend von Venentuberkeln der rechten Lunge. Miliartuberkel beider Lungen, der Schilddrüse, Pleuren, des Peritoneums; käsige Lymphdrüsen des mediastinalen Gewebes. Starke Schwellung der Mesenterialdrüsen, starke Miliartuberkulose des großen und kleinen Netzes, des Mesenteriums. Große Tuberkel beider Nieren; geschwollene Follikel des Darmes; verkäste Follikel, folikuläre Geschwüre, Zerfall der Peyerschen Plaques, Lymphangitis tub. der Darmserosa. Tuberkulose der Dura und Pia. Leptomeningitis tuberculosa. Solitäre Tuberkel des Großhirns und Kleinhirnhemisphären. Solitärtuberkel des Sehhügels und des Wurms. Rotes Knochenmark, Tuberkulose des Knochenmarks.

Fall VI. Genoveva Giemzicka, 60 Jahre alt. S.-Nr. 15. 14. 1. 1902.

Mittelgroße weibliche Leiche. Ödeme der Unterschenkel.

Die linke Lunge an der Spitze und hinten unten sehr fest mit der costalen Pleura verwachsen. Die rechte in ganzer Ausdehnung flächenhaft verwachsen.

Die linke Lunge ist groß, Pleura leicht getrübt, weist namentlich am Unterlappen zahlreiche Ekchymosen und auch ganz feine körnige Hervorragungen auf. Auf dem Durchschnitt im ganzen blutreich, ödematös und von zahllosen, kaum hirsekorngroßen grauen Knötchen übersät. In den Lungenvenen, soweit sie zunächst aufgeschnitten werden, nur dunkles und geronnenes Blut: keine erheblichen Wandveränderungen.

Bronchiale Lymphknoten etwas schiefrig. Die rechte Lunge voluminöser wie die linke, mit körnigen Beschlägen der Pleura, unter denen zahlreiche kleine graue Knötchen hervortreten. Hier finden sich in der Spitze auch ältere käsige Partien und im vorderen Teile des Ober- und Mittellappens große Cavernen mit stark geröteter Wandung und gelblich-eitrigem Inhalt. Um die großen Bronchien herum befinden sich starke weißliche bindegewebige Verdickungen.

Die bronchialen Lymphknoten stark anthrakotisch und induriert. In den Hauptarterien finden sich große weißliche, fast vollkommen verstopfende Pröpfe. In den Lungenvenen flüssiges Blut. In einem mittelgroßen Aste des Oberlappens ist die Wandung uneben und in der Ausdehnung von etwa ¾ cm von graugelblichen Knötchen eingenommen, ein anderer Ast des Oberlappens zeigt ebenfalls graue gelbliche Verdickungen der Intima und mündet direkt offen in eine der beschriebenen Höhlen herein.

Im übrigen ist die Lunge ebenfalls von zahlreichen grauen und graugelblichen Knötchen übersät.

Ductus thoracicus hat glatte Wandung, die um ihn liegenden Lymphknoten stark gerötet ohne tuberkulöse Veränderungen.

Diagnose: Alte Syphilis, akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von tuberkulöser Endophlebitis einiger

Lungenvenen des rechten Oberlappens, ausgedehnte Miliartuberkulose beider Lungen, alte Tuberkulose und Cavernen des rechten Oberlappens, Miliartuberkel der Nieren, Milz und Leber, in Heilung begriffene tuberkulöse Geschwüre des Coecums, Embolie der rechten Lungenarterie von Thromben der linken Vena profunda femoris. Thrombosen im rechten und linken Herzventrikel, ausgedehnte Sklerose der Aorta und der Coronararterien. Herzschwielen, arteriosklerotische Nierenschrumpfung. Amyloidentartung der Milz, Nieren, Leber. Hepar lobatum, Narben in der Vagina; hämorrh. Endometritis, Perimetritis und Hydrosalpinx. Narben des Pharynx und glatte Atrophie des Zungengrundes. Hydrocephalus internus. Ependymitis granularis, rotes Knochenmark. Blutungen in der Dünndarmschleimhaut, Bandwurm in Dünndarm.

Fall VII. Hedwig Koralewska, 35 Jahre. S.-Nr. 129. 23. 4. 1902.

Mittelgroße weibliche Leiche im schlechten Ernährungszustande, von blasser Hautfarbe.

Linke Pleurahöhle frei, rechte Lunge rechte Costalpleura verwachsen.

Linke Lunge mäßig voluminös, Pleura im großen ganzen glänzend und stellenweise, besonders am rechtem Unterlappen zu leicht getrübt und läßt überall unzählige gelbliche, kaum stecknadelkopfgroße Knötchen durchschimmern. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge mäßig bluthaltig, ziemlich stark pigmentiert, im Unterlapen etwas ödematös, im übrigen ist die Lunge überall lufthaltig, aber das Lungenparenchym überall dicht von den oben beschriebenen Knötchen durchsetzt.

Beim Aufschneiden der oberflächlichen Lungenvenen findet sich in einer mittelgroßen Vene des Oberlappens eine der Venenwand fest anhaftende gelbliche längliche, nach den Enden zu sich verjüngende Erhebung von rauher Oberfläche, die das Lumen der Vene nicht ganz ausfüllt, in den übrigen Venen sind noch mehrere derartige gelbe Erhebungen nachzuweisen. Die Arterien im allgemeinen o. B., die Bronchialschleimhaut gerötet, mit Schleim bedeckt. Die rechte Lunge ist etwas voluminöser als die linke.

Die Pleura im großen ganzen schwartig verdickt und getrübt, auf dem Durchschnitt ist die rechte Lunge im großen und ganzen wie die linke, doch etwas stärker ödematös, aber überall lufthaltig.

Die Milz ziemlich stark vergrößert, läßt durch die Kapsel zahlreiche gelbliche Knötchen durchschimmern.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von käsiger Tuberkulose der Venen des linken Lungenoberlappens. Aussaat von Tuberkeln in Lungen, Pleura, Milz. Nieren. Uterus puerporalis, doppelseitige Colloidstruma.

Fall VIII. Franz Golz, 29 Jahre. S.-Nr. 36, 1902. 26. 1. 1902.

Im ganzen große, kräftig gebaute, männliche Leiche. Linke Lunge an der Spitze ziemlich fest mit der costalen Pleura verwachsen. Rechte

Lunge ziemlich in ganzer Ausdehnung verwachsen. Nur am Zwerchfell sind diese Verwachsungen verhältnismäßig leicht löslich. Linke Lunge sehr voluminös, zeigt in der Pleura zahlreiche graue, kaum hirsekorngroße Knötchen. Bei einem kleinen Einschnitt zeigt sich das Lungengewebe durchsetzt von zahllosen, vielfach zusammenfließenden, überhirsekorngroßen, grauen und graugelblichen Knötchen. Die zunächst aufgeschnittenen Lungenvenen enthalten dunkles flüssiges Blut, lassen aber keine Wandveränderungen erkennen. Ductus thoracicus, der bis zum Übergang in die Subclavia verfolgt wird, ist sehr eng und ebenfalls ohne Wandveränderungen. Rechte Lunge voluminöser wie die linke, mit einigen Höhlenbildungen in der Spitze und indurierten herumliegenden Partien und knochenharten, gelblichen Einlagerungen im Unterlappen, zeigt ebenfalls zahllose graue Knötchen an der Pleura und auf dem Durchschnitt in lufthaltiges hyperämisches Gewebe eingebettete graue und graugelbliche Knötchen. Die meisten Lungenvenen enthalten flüssiges Blut und hier und da etwa hirsekorngroße, graue Knötchen, nur in einem kleineren Aste des Mittellappens findet sich eine längliche weiße, stellenweise gelblich-käsige Verdickung der Intima von 5 mm Länge. Tracheobronchiale Lymphknoten stark anthrakotisch, hier und da von grauen Knötchen eingenommen. In der Luftröhre an der Grenze zwischen hinterer und vorderer Wand tiefgehende tuberkulöse Geschwüre. Im Ileum im unteren Teil einige verkäste Follikel und ebenso wie im Coecum mehrere tuberkulöse Geschwüre Pia an der Basis, besonders den Fossae Sylvii und dem Infundibulum sulzig und von grauen Knötchen durchsetzt.

Disgnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von verkästem Lungenvenentuberkel. Chronische ulceröse Tuberkulose des rechten Unterlappens. Tuberkulöse Geschwüre der Luftröhre und des Darmes. Miliartuberkel der Lungen, Pleuren, Nieren, der Leber, Milz, Schilddrüse, der Magen- und Blasenschleimhaut. Tuberkulöse Meningitis. Schlaffes braunes Herz. Geringe Verfettung der Mitralklappen. Colloidstruma.

Fall IX. Michael Bielucha, 23 Jahre. S.-Nr. 228. 1903. II. St.

Große männliche Leiche von blasser Hautfarbe und kräftigem Knochenbau. Bei genauer Besichtigung des Peritoneums erweist sich dasselbe von zahlreichen stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt, ebenso der Überzug der Leber. während die Serosa der Därme usw. frei erscheint. Die Drüsen des Mesenteriums sind auf dem Durchschnitt gerötet und zeigen kleine, durchscheinende. knötchenförmige Einlagerungen.

In der Bauchhöhle 750 ccm blutigseröser Flüssigkeit.

Milz 18:10:8 mit teilweise verdickter Kapsel, die vereinzelt mit hirsekorn- bis stecknadelkopfgroßen Knötchen besetzt ist. Auf dem Durchschnitt ist die Milz blutreich. Pulpa quillt mußartig hervor: zahlreiche durchscheinende Knötchen sind zu bemerken.

Infra- und Supraclaviculadrüsen vierfach vergrößert, gerötet, mit kleinen capsulären Knötchen versehen. Gleiche Knötchen auch auf dem Durchschnitt.

Linke Lunge vollkommen frei. Rechte Lunge vorn und hinten verwachsen.

In der linken Pleurahöhle wenig flüssiger Inhalt.

Epikard sehr fettreich mit einzelnen Knötchen. Im Herzbeutel wenig Flüssigkeit. Herz mäßig groß. Endokard leicht getrübt, weist in Vorhöfen und Ventrikeln kleine durchscheinende Erhebungen auf. Herzklappen zart. Intima der Aorta, die fast kindlich, sehr zart.

Linke Lunge mit mäßig getrübter Pleura, weist zahlreiche kleine durchscheinende Knötchen auf, die an der Pleura cost., in der Nähe des Zwerchfelles, weit über Hirsekorngröße erreichen. In den Venen dieser Lunge keine Wandveränderungen. Auf dem Durchschnitt ist das Organ von fast fleischähnlicher Konsistenz, übersät mit tausenden von kleinen durchscheinenden Knötchen.

Ductus thor. keinerlei Wandveränderungen. Herausnahme der Lungen und Halsorgane in toto.

Rechte Lunge auf dem Durchschnitt wie die linke. In der zum rechten Oberlappen führenden Vene findet sich eine 2 cm lange gelblich-käsige Bildung, die 1 mm über die Oberfläche hervorragt und an der Oberfläche leicht defekt erscheint. Bronchiale Lymphknoten stark vergrößert, anthrakotisch, mit einigen käsigen Partien, besonders rechterseits.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von einem Venentuberkel der rechten Lunge, Miliartuberkel der Lungen, der Pleuren, des Epikards, Endokards, Peritoneums, der Milz, Nieren, Leber und des Knochenmarks. Rotes Knochenmark, Piaödem, Blutung im vierten Ventrikel, Hydrocephalus internus, Blutungen des Magens, der Pleuren und des Nierenbeckens; Milzschwellung, Ascites. Verkäste Follikel und kleine tuberkulöse Geschwüre des Dünndarms.

Fall X. Friedrich Day, 29 Jahre. S.-Nr. 229, 1903.

Mittelgroße männliche Leiche von blasser Hautfarbe, grazilem Knochenbau, gut entwickelter Muskulatur, Fettpolster gering.

Beide Pleurablätter fest verwachsen. Nach Unterbindung des Duct. thor. wird die rechte Lunge mit den Halsorganen zusammen herausgenommen.

Im Herzbeutel 50 ccm klarer, seröser Flüssigkeit, das Herz klein, schlaff, Epikard fettreich, zeigt einige Sehnenflecke, der linke Ventrikel mit Speckhautgerinnsel gefüllt; Muskulatur schlaff, zeigt hier und da stecknadelkopfgroße, doch auch streifig erscheinende, weißliche und durchscheinende Einlagerungen. Das Endokard des rechten Ventrikels und Vorhofs leicht trüb, zeigt zahlreiche miliare, durchscheinende Knötchen. Der linke Ventrikel ist erweitert, sein Endokard überstreut von kleinen,

grauen Knötchen. Muskulatur leicht braun, weist auch hier dieselben Einlagerungen auf. Die Intima der fast kindlich erscheinenden Aorta sehr zart, ohne Verdickungen.

Die linke Lunge zeigt starke Verdickungen der Pleura. Auf dem Durchschnitt ist das Organ im ganzen von fast fleischähnlicher Konsistenz und von kleinen miliaren, durchscheinenden weißen Knötchen übersät. nirgends eine Spur eines alten tuberkulösen Prozesses. Nur die bronchialen Lymphdrüsen, die stark anthrakotisch und vergrößert sind, weisen weißliche käsige, zum Teil auch kalkige Einlagerungen auf.

Die rechte Lunge bietet im wesentlichen das Bild der linken dar. Auch hier die fleischähnliche Konsistenz, die zahlreichen Tuberkel. Fehlen alter tuberkulöser Herde. Pleura wie links mit zahlreichen, oft übermiliaren Tuberkeln übersät. Vor Herausnahme der rechten Lunge wurde der Duct. thor. untersucht, erwies sich ohne Besonderheiten, ebenso Vena cava und subclavia. In den zum Oberlappen führenden Venenästen findet sich eine längliche, 1½ cm lange, 1 mm breite und ½ mm flache, käsige gelbliche, an der Oberfläche leicht usurierte Hervorragung der Venenwand.

Supra- und infraclavicula, ebenso die trachealen und tracheobronchialen Lymphdrüsen stark geschwellt, hyperämisch und mit Tuberkelknötchen bedeckt. Die bronchialen Lymphdrüsen weisen käsige, zum Teil kalkige Einlagerungen auf.

Milz 20 : 10 : 5 cm, weist auf der hier und da verdickten Kapsel zahlreiche Knötchen, die glashell erscheinen, auf. Pulpa sehr blutreich. quillt mußartig hervor und läßt zahlreiche Tuberkelknötchen erkennen.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von einem Venentuberkel des rechten Oberlappens. Miliare Tuberkel der Lungen, des Endokards, Epikards, der Pleuren, der Schilddrüse, der bronch., supraclavicul., retroperiton., mesent., perigastr. Lymphdrüsen, des Peritoneums, der Prostata, der Darm- und Magenschleimhaut, der Meningen, der Retina, des Knochenmarks, der Nieren, der Leber, der Milz. Tuberkulöse Geschwüre des Dünndarms und der Blase. Alte und frische Tuberkel der bronchialen und mesenterialen Lymphknoten, Blutungen der Trachealschleimhaut. Parenchymatöse Nephritis.

Fall XI. Fall aus Rostock. 19jähriges Mädchen.

Nach den kurzen Notizen, die Herr Prof. Lubarsch noch von den Fall besaß, waren im Oberlappen der linken Lunge einige kleine glattwandige Höhlen vorhanden, in deren Umgebung sowohl käsig-peribronchitische, wie käsig-bronchopneumonische Herde sich fanden. Beide Lungen, die Milz, Leber, Nebennieren, Nieren, Pleuren und Gehirnhäute waren von Tuberkeln geradezu übersät. Auch in der Schilddrüse, Iris und Retina, sowie dem Ependym fanden sich Miliartuberkel, im unteren Ileum käsige tuberkulöse Darmgeschwüre. In dem

Hauptast der oberen Vene der linken Lunge fand sich eine 2½ cm lange, deutlich zerklüftete käsige Erhebung der Intima; gleich unterhalb davon noch zwei gleichartige, etwas kürzere. In den unteren Venen fanden sich ebenfalls mehrere 1—1,5 cm lange käsige Erhebungen; sowie in kleineren Ästen noch etwa 0,5—0,8 cm lange tuberkulöse Vegetationen. Im ganzen wurden 16 solche käsige Venentuberkel gezählt.

B. Tuberkulose anderer Venen.

Fall I. Tuberkulose der Vena jugularis (und einer Lungenvene). Völkel, 48 Jahre, Diakonissenhaus. S.-Nr. 148, 1901.

Mittelgroße, im ganzen kräftig gebaute, männliche Leiche von sehr blasser Hautfarbe und ziemlicher Abmagerung.

Linke Lunge mit der costalen Pleura fast vollkommen flächenhaft verwachsen, so daß nur noch ein kleiner Recessus von Pleuraraum vorhanden, in dem sich weißlich gelbe Flocken und Fetzen befinden. Die rechte Lunge ist stark ausgedehnt und nur an der Spitze verwachsen. Pleuraraum fast leer. Linke Lunge im ganzen groß, die mitherausgenommene costale Pleura stark injiziert. Im unteren Teil wo nôch keine Verwachsungen zwischen Costal- und Pulmonolpleura bestehen, ist letztere mit ziemlich schwer abziehbaren Membranen bedeckt, unter denen die getrübte und von kleinen Knötchen bedeckte Pleura hervortritt. Wegen des Verdachtes auf Miliartuberkulose wird die Lunge nicht ganz aufgeschnitten, sondern nur im oberen Teil eingeschnitten. Hier finden sich einige nach hinten gelegene, peribronchitische und schiefrig indurierte Herde, im übrigen findet man aber in lufthaltiges, ödematöses und hyperämisches Gewebe eingestreute graue, hirsekorngroße Knötchen das ganze Gewebe durchsetzend.

Ductus thoracicus nicht erweitert, enthält leicht rötlich gefärbte Flüssigkeit. Wand glatt. In den aufgeschnittenen Lungenvenen reichlich dunkles, flüssiges Blut. In einem mittleren Aste des rechten Mittellappens findet sich eine 7 mm lange, käsige, an einigen Stellen etwas rauhe Erhebung der Intima; auch in einem Venenast des linken Oberlappens eine gleichartige, etwa 5 mm lange Erhebung. Im rechten Mittellappen einige käsig peribronchitische und bronchopneumonische Herde neben zahlreichen Miliartuberkeln. In der Ven. jugular. findet sich dicht am Übergang in die Ven. cava sup. eine übererbsengroße, sich nach unten verjüngende, käsige, in der Mitte etwas bröcklige Erhebung.

Im unteren Ileum einige verkäste Follikel und im Coecum sowie im Cotum transversum vereinzelte kleine Defekte mit meist glattem Grunde und etwas unregelmäßig gezackten Rändern.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von Lungenvenentuberkeln und käsigem Tuberkel der Vena jugularis. Alte tuberkulöse Peribronchitis der linken Lungen-

spitze, käsige Peribronchitis und Bronchopneumonie im rechten Mittellappen. Miliartuberkulose der Lungen, Pleuren, des Endokards, der Milz, Nieren, Nebennieren, Leber, Prostata, der Magen- und Darmschleimhaut, sowie der Schilddrüse. Ältere tuberkulöse Geschwüre des Dickdarms. Verkäste Follikel. Starke Erweiterung der Herzventrikel mit Thrombenbildung. Embolie von Lungenarterien.

Fall II. Tuberkulose der Nebennierenvene. Hoffmann. 40 Jahre. S.-Nr. 264, 1902. 13. 7. 1902.

Mittelgroße, männliche Leiche von im ganzen kräftigem Knochenbau. Beide Lungen sehr stark ausgedehnt und mit der costalen Pleura verwachsen, links stärker als rechts. Linke Lunge groß, Pleura im ganzen sehr blutreich, von zahlreichen grauen Knötchen übersät. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge im ganzen sehr blutreich, von zahlreichen tuberkulös-peribronchitischen Herden besonders im Oberlappen durchsetzt. Neben ihnen vielfach graue und gelbliche, etwa stecknadelkopfgroße Knötchen. Meist ist das dazwischenliegende Gewebe sehr blutreich und lufthaltig. Nur im unteren Teil des Unterlappens ist das dazwischenliegende Gewebe luftleer, granuliert, brüchig. Bronchiale Lymphknoten stark anthrakotisch, zum Teil von gelben kalkharten Spangen durchsetzt. Rechte Lunge zeigt an der Pleura dieselben Veränderungen wie die linke. Auch sie ist von grauen und gelben Tuberkeln durchsetzt, in stärkerer Weise wie die linke, besonders stark sind die Ansammlungen in der Spitze des Oberlappens. Im unteren Teil des Oberlappens finden sich auch zwei größere käsige und ein total verkalkter gelblicher, knochenharter Herd. Im Mittel- und Unterlappen sind die Tuberkel spärlicher, doch auch hier noch ältere, mit schiefriger Umgebung versehene tuberkulöse peribronchitische Herde. Auch hier im Unterlappen zwischen den Tuberkeln graurote pneumonische Herde. Bronchiale Lymphknoten anthrakotisch. Ductus thoracicus eng, ohne Wandveränderungen. Lymphknoten des Brustraumes ziemlich stark anthrakotisch und zum Teil von grauen Knötchen durchsetzt. Linke Nebenniere schmal, mit gelblicher Rinde, enthält in der Mitte einen gelblich-käsigen Knoten, der als überstecknadelkopfgroßer Herd in die Wand der Nebennierenvene übergeht, Getrennt von diesem befindet sich in der Intima der Nebennierenvene noch ein zweiter, 3 mm langer, käsiger Herd von weicher Beschaffenheit, der deutlich in die Blutbahn hineinragt. Bei weiterem Verfolgen der Nebennierenvene innerhalb des Organs gelangt man noch zu einem erbsengroßen käsigen Herd der Nebennierenrinde. Im Ileum und Coecum drei markstückgroße tuberkulöse Geschwüre.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von einem endophlebitischen Tuberkel der linken Nebennierenvene. Alte tuberkulöse Peribronchitis beider

Lungen, tuberkulöse Darmgeschwüre. Solitärtuberkel der linken Nebenniere mit Einbruch in die Nebennierenvene. Miliartuberkel der Lungen, Pleuren, des Peritoneums, der Leber, Milz und Nieren. Tuberkulöse Meningitis. Rundes Duodenalgeschwür. Rotes Knochenmark.

Fall III. Tuberkulose einer Nebennierenvene (und der Aorta). Gustav Pudzilski, 47 Jahre. II. Männerstation. S.-Nr. 286, 1903. 30. 10. 1903.

Große männliche Leiche von kräftigem Knochenbau, blasser Hautfarbe.

Beide Lungen sind stark ausgedehnt. Die linke ziemlich in ganzer Ausdehnung flächenhaft und strangförmig verwachsen. Die rechte nur an der Spitze und unten etwas verwachsen. Herz ziemlich der Körpergröße entsprechend, mit einem fünfmarkstückgroßen Sehnenfleck auf der Vorderfläche und einem fünfzigpfennigstückgroßen auf der Hinterfläche des rechten Herzens. Der rechte Ventrikel enthält flüssiges Blut, etwas Blutgerinnsel, ist stark erweitert. Die Muskulatur bräunlich, das parietale Endokard etwas verdickt, dicht unter den Aortaklappen eine etwa stecknadelkopfgroße, weißliche Erhebung. Klappenapparat zart. For. ovale geschlossen. Linke Ventrikel ebenfalls etwas weit. Das parietale Blatt verdickt. Muskulatur bräunlich, etwas bunt und mit graugelblichen, knötchenartigen Einlagerungen versehen.

Linke Lunge stark ausgedehnt. Pleura vielfach verdickt. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge sehr blutreich, ödematös und von herabgesetztem Luftgehalt. In der Spitze befinden sich eine Reihe von käsigen, peribronchitischen Herden und eine etwa linsengroße, mit gelbem Eiter gefüllte Höhle. In diesem Bezirk sind zahlreiche graue, zum Teil überstecknadelkopfgroße Knötchen vorhanden, die nach unten zu an Größe und Dichtigkeit abnehmen. Der Unterlappen ist blutreicher und enthält ebenfalls zahlreiche graue Knötchen von im ganzen derselben Größe. In den Bronchien eitriger Schleim, Schleimhaut stark gerötet. In den Arterien dunkles flüssiges Blut. Intima hier und da mit gelblichen Verdickungen.

Die rechte Lunge voluminöser als die linke; die Pleura stark gerötet; hier und da leicht getrübt und mit zahlreichen grauen Knötchen versehen. Auf dem Durchschnitt blutreicher als die linke, nur finden sich hier im Oberlappen einige größere, fast homogene, graue, schiefrige Partien, um die herum graue Knötchen sich finden. Im Unterlappen sind die Knötchen im ganzen kleiner als in der Spitze, während sie im Mittellappen diese an Größe noch übertreffen.

Die bronchialen Lymphknoten sind beiderseits ziemlich stark anthrakotisch, aber ohne tuberkulöse Herde. Die Schleimhäute der Luftröhre sehr stark gerötet und mit Schleim bedeckt. An der hinteren Wand finden sich zahlreiche Flecke und zum Teil überlinsengroße Defekte mit grauen Knötchen am Grunde. Sie erstrecken sich bis in den Kehlkopf herein und sitzen fast alle an der rechten Seite. Auch auf

der rechten Seite der Epiglottis ein übererbsengroßes tuberkulöses Geschwür.

In den Schilddrüsen einige graue Knötchen.

Aorta thorac. mit einigen starken kalkigen und gelblichen Verdickungen.

Milz 13:8:3. Im ganzen blutarm mit deutlichen Tuberkeln und zahlreichen grauen und graugelblichen Knötchen.

Die linke Nebenniere hebt sich als ein fast taubeneigroßer Körper hervor. Bei Präparierung der Nebennierenvenen und Aufschneiden zeigt sich in einem Hauptast dicht an einer Teilungsstelle die Wand in einer Ausdehnung von fast 1 cm in eine käsig-eitrige, leicht zerbröcklige Masse umgewandelt. An diese Partie schließt gleich eine gleichartige Verkäsung der Nebennierensubstanz an, die in ganzer Ausdehnung verkäst ist und zahlreiche, mit käsigem Eiter erfüllte Höhlen enthält. Erhaltenes Nebennierengewebe ist nur noch an den Rändern vorhanden. Die rechte Nebenniere ist dagegen völlig frei von Tuberkulose.

Dünn- und Dickdarm ohne wesentliche Besonderheiten. Femurknochenmark rot und weich.

In der Bauchaorta besteht namentlich im unteren Teil ziemlich starke Sklerose. Etwas oberhalb der Abgangsstelle der Nierenarterie sitzt der Intima auf ein etwas rauher, ungefähr erbsengroßer, sich festweich anfühlender gelblicher Knoten.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von Tuberkulose der linken Nebennierenvene und verkästem Tuberkel der Aorta abdom. Alte verkalkte Tuberkulose der bronchialen Lymphknoten, kleine ulceröse Peribronchitis und Bronchitis der rechten Lungenspitze; tuberkulöse Geschwüre der Luftröhre, des Kehlkopfes, des Zungengrundes und Magens. Totale Verkäsung der linken Nebenniere. Käsige Tuberkulose der Prostata, Samenbläschen und Nebenhoden. Miliartuberkulose der Lungen, Pleuren, Schilddrüse, des Endokards, der Milz, der Nieren, der Leber, der weichen Hirnhaut. Braune Atrophie der Herzmuskulatur; Cysten- und Kalkinfarkte der Nieren. Rotes Knochenmark. Sklerose der Bauchaorta. Adhäsive Pachymeningitis, Naevi der Brusthaut, Sehnenflecke des Epikards, Pleuraadhäsionen.

C. Fünf Fälle von Tuberkulose des Ductus thoracicus.

Fall I. Ruttke. S.-Nr. 27, 1899. 27. 10. 1899.

Ziemlich stark abgemagerte Leiche eines 2½jährigen Mädchens von grazilem Knochenbau. Beide Lungen ziemlich stark ausgedehnt, überall frei, lassen bereits an der Pleura zahlreiche hirse- bis linsenkorngroße graue Knötchen erkennen. Die Milz vergrößert, bereits an der Ober-

fläche der Kapsel von zahlreichen, verschieden großen, grauen Knötchen bedeckt; auf dem Durchschnitt ziemlich blutarm und von vielen hirsekorn- bis übererbsengroßen grauen und käsigen Knötchen durchsetzt. Nieren mit leicht abziehbarer Kapsel, blaß; weisen, besonders die rechte, an der Oberfläche zahlreiche unregelmäßig gestaltete, nicht prominierende, graue und gelbliche Flecke auf, an deren Stelle sich beim Einschneiden deutliche graue und gelbliche Knötchen präsentieren. Leber ziemlich groß, zeigt an der Oberfläche ziemlich zahlreiche gelbliche und graue, zum Teil prominierende Knötchen, auf dem Durchschnitt von im ganzen gelblicher Farbe mit zahlreichen deutlichen, interlobulären, gelblichen und grauen Knötchen. Pia mater zart mit stark gefüllten Gefäßen, läßt schon an der Konvexität über der linken Hemisphäre längs der Blutgefäße des Schläfenlappens zahlreiche kleine, zum Teil konfluierende gelbliche Knötchen erkennen. An der Basis ist die Pia im ganzen Infundibulum sowie in der Sylvischen Grube verdickt, gelblichweiß getrübt, von zahlreichen gelblichweißen Knötchen durchsetzt, die besonders längs der Arteria fossae Sylvii sehr deutlich ausfallen. Plex. choroid. gerötet und deutlich verdickt. Von den mesenterialen Lymphknoten sind nur einige deutlich verkäst, die meisten nur geschwellt. Dünndarmschleimhaut gerötet, auch finden sich hier einzelne Solitärfollikel vergrößert und geschwollen, sowie zum Teil bereits in kleine oberflächliche Defekte verwandelt. Der Duct. thoracic. ist etwas oberhalb der Cysterna chyli stark verengt, die ganze Wand verdickt und verkäst, nach oben zu ist er erweitert und zeigt in der Wand vereinzelte Miliartuberkel.

Diagnose: Allgemeine akute Miliartuberkulose mit besonderer Beteiligung der weichen Hirnhaut. Chronische käsige Pneumonie am Lungenhilus. Miliartuberkulose der Lungen, Milz, Nieren, Leber und des Darms. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Tuberkulose der Bronchial- und Trachealdrüsen. Tuberkulose des Ductus thoracicus.

Fall II. Paul Walerski, 27 Jahre. S.-Nr. 284. 30. 7. 1900.

Ziemlich große männliche Leiche von kräftigem Knochenbau und sehr blasser Hautfarbe.

Ductus thoracicus im Gebiete der Cysterna chyli sehr weit, aber die Innenwand im Bauchhöhlenabschnitt ohne Veränderungen. Im Brustteil ist derselbe schon an seiner Außenfläche von kleinen feinen Knötchen durchsetzt; im Ductus findet sich nicht gerötete Flüssigkeit. Die Wand ist mit zahlreichen grauroten Knötchen besetzt; ca. 3½ cm oberhalb der Durchtrittsstelle des Ductus durch das Zwerchfell findet sich die ganze Wand von gelblich-käsigen Herden durchsetzt und der Ductus dadurch deutlich verengt; dicht nach oben davon finden sich kleine flache, mit käsigem Grunde versehene Defekte, und wiederum einige Zentimeter nach oben zu gelangt man zu einer fast 1½ cm langen käsigen Ulceration. Auch

weiterhin ist der Ductus thoracicus bis an die Einmündungsstelle teils von zahlreichen dicht gedrängt stehenden, submiliaren Knötchen durchsetzt, teils, wie dicht an der Einmündungsstelle in die Subclavia, von käsigen Ulcerationen eingenommen.

Linke Lunge an der Spitze leicht verwachsen, ebenso auch mit dem Herzbeutel, der seinerseits stark gerötet ist. Linke Lunge sehr viel voluminöser als die rechte, mit narbenartigen Einziehungen. Auf dem Durchschnitt finden sich im Oberlappen in der Spitze zahlreiche ältere. nicht übererbsengroße käsige Herde, um welche herum derbes. schiefrig induriertes Gewebe sich findet.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose infolge von Tuberkulose des Ductus thoracicus. Linksseitige tuberkulöse hämorrhagische Pleuritis, Tuberkulöse Peritonitis und Mediastinitis. Miliartuberkel in Lungen, Leber, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Magen, Darm, Schilddrüsen, Prostata. Alte tuberkulöse Peribronchitis der rechten Spitze mit schiefriger Induration und Pleuraadhäsionen. Frische beginnende Pneumonie links.

Fall III. Erich Bloch, 2 Jahre. S.-Nr. 215. 6. 7. 1901.

Kleine, schlecht genährte männliche Leiche. Beide Lungen stark aufgetrieben, die rechte an der Spitze etwas verwachsen. Der Ductus thoracicus erscheint im oberen Teile deutlich erweitert. Beide Lungen äußerst blutreich und zum größten Teil noch lufthaltig, von zahllosen grauen und gelblichen, in hyperämisches und vielfach ödematöses Lungengewebe eingesprengten Knötchen durchsetzt. Die Lymphknoten am Hilus sind fast total verkäst; hier gehen auch größere käsige Herde in die Lungesubstanz hinein. In der rechten Spitze einige festere Indurationen mit kleinen käsig-peribronchitischen Herden. Die Lungenvenen enthalten überall reichlich dunkles flüssiges Blut. Die Wandung ist glatt. nur hier und da in der Intima vereinzelte graue Knötchen. In einem mittelgroßen Ast des linken Unterlappens eine gelblich-käsige. ca. 3 mm lange Erhebung. Die trachealen und mediastinalen Lymphknoten sind in starker Ausdehnung verkäst und bilden eine bis zu den Jugulardrüsen reichende, zusammenhängende Kette verkäster Knoten. Die um den Ductus thoracicus herum gelegenen Lymphknoten sind ebenfalls mit käsigen Einsprengungen versehen und zum Teil mit ihm verwachsen. Im Ductus findet sich leicht gerötete Flüssigkeit: etwa 4 cm unterhalb der Einmündungsstelle in die Subclavia ist die ganze Wand gerade da, wo eine Lymphdrüse fest verwachsen ist, in ringförmiger Weise total verkäst und auch das Lumen von kleinen käsigen Bröckeln erfüllt. Nach oben davon ist die Intima mit zahlreichen käsigen Knötchen versehen. Von den retroperitonalen und mesenterialen Lymphdrüsen enthalten einige auch käsige Einsprengungen.

Im mittleren und unteren Ileum einige verkäste Follikel und einige tuberkulöse Geschwüre, ebenfalls zwei im Coecum.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von ulceröser Tuberkulose des Ductus thoracicus und einer Lungenvene. Ältere tuberkulös-käsige Peribronchitis der rechten Lungenspitze und käsige Bronchopneumonie der linken Lunge. Käsige Tuberkulose der bronchialen, tracheobronchialen, jugularen, einiger retroperitonalen und mesenterialen Lymphknoten. Miliartuberkel der Lungen, Milz, Nieren, Leber, der Schilddrüse, Pleuren, der weichen Hirnhaut und des Gehirns, der Leberkapsel, der Harnblase und Magenschleimhaut. Kleine tuberkulöse Defekte der Magen- und Darmschleimhaut. Miliartuberkel des Endokards und Knochenmarks. Hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut. Blutungen der Duodenalschleimhaut. Starke Stauungshyperämie in allen Organen. Magenschleimhaut in der Speiseröhre. Rhachitis.

Fall IV. Emma Thiel, 17 Jahre. S.-Nr. 346, 1901. 29. 10. 1901.

Mittelgroße, grazil gebaute weibliche Leiche von blasser Hautfarbe in gutem Ernährungszustande. Linke Lunge mehrfach mit der costalen Pleura strangförmig verwachsen, rechte nur an der Spitze leicht verwachsen. In den Pleurahöhlen ca. 20 ccm etwas getrübter Flüssigkeit. Von den am linken Hilus gelegenen Lymphknoten ist nur eine bohnengroße, in eine vollkommen käsige, weiche Substanz umgewandelt, in der noch hier und da schiefrige Streifen sich finden. Rechts sind die bronchialen Lymphknoten zwar ziemlich stark vergrößert, aber ohne tuberkulöse Veränderungen. Der Ductus thoracicus erscheint bereits bei seiner Präparation in situ erweitert und mit heller Flüssigkeit gefüllt. In seinem oberen nach der Einmündungsstelle in die Subclavia zu gelegenen Teile ist er mit gelblich-weißen käsigen Massen ausgefüllt, in deren Umgebung zahlreiche graue Knötchen der Wand erscheinen. Dicht in dieser Gegend findet sich auch ein kleiner verkäster Lymphknoten. Im Darm nirgends Geschwüre. Mesenteriale Lymphknoten geschwellt.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von ausgedehnter käsig erweichter Tuberkulose des Ductus thoracicus. Erweichte käsige linksseitige Bronchialdrüse. Zahlreiche Miliartuberkel beider Lungen, Pleuren, der Schilddrüse, Milz, Nieren, Leber, Darms, des Endokards. Vereinzelte Tuberkel der Pia. Ependymitis granularis. Colloidstruma, rotes Knochenmark, menstrueller Zustand des Uterus. Corpus luteum des linken Ovariums. Soor des Rachens und der Speiseröhre. Hämorrhagien der Magen- und Darmschleimhaut.

Fall V. Michael Wilczynski, 56 Jahre alt. S.-Nr. 321, 1903. II. Station. 28. 11. 1903.

Mittelgroße männliche Leiche von im ganzen kräftigem Knochenbau, mäßiger Abmagerung und gelblicher Hautfarbe. An beiden Unterschenkeln leichte Ödeme.

In der Bauchhöhle befinden sich etwa 750 ccm bernsteingelber, hier und da mit kleinen grauen Flöckchen untermischter Flüssigkeit; das ganze parietale Peritoneum ist mit grauen und graugelben, zum Teil übersteck-nadelkopfgroßen Knötchen übersät, zum Teil stark gerötet und getrübt. Ebenso die Serosa der Därme und das Netz.

Die linke Lunge ist mit der costalen Pleura und auch mit dem Herzbeutel stark verwachsen, die rechte Lunge ist ebenfalls ziemlich stark verwachsen. In der rechten Pleurahöhle im ganzen 500 ccm einer getrübten, graurötlichen Flüssigkeit. Auch die Pleura costalis zeigt zahlreiche graue und gelbliche Knötchen. Das Perikard ist außen sehr stark verdickt, ziemlich fettreich und namentlich vorn an der Spitze mit dem Epikard fest verwachsen, so daß die Herausnahme des Herzens mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist. Nach Lösung der Verwachsungen erscheint das Perikard wie das Epikard sulzig, mit zahlreichen graugelblichen Membranen bedeckt, über denen graue Knötchen hervortreten.

Die linke Lunge ist im ganzen klein, aber stark ausgedehnt; die Pleura pigmentiert, mit zahlreichen grauen Knötchen übersät. Auf dem Durchschnitt, der erst nach Aufschneiden der Lungenvenen angelegt wird, äußerst blutreich; überall finden sich in lufthaltiges Gewebe eingesprengte graue feine Knötchen von kaum Hirsekorngröße, die im allgemeinen gleichmäßig groß und jedenfalls in der Spitze nicht größer sind, wie im U. L. Nirgends in der Lunge ältere tuberkulöse Herde. Arterien enthalten dunkles flüssiges Blut; die Wand hier und da mit gelben Flecken. In den Lungenvenen hier und da kleine graue Knötchen in der Intima, keine käsigen Partien. — Bronchialdrüsen stark pigmentiert und fest. Die rechte Lunge im ganzen wie die linke. Hier bestehen besonders im Oberlappen starke schwartige Verdickungen der Pleura; auch hier ist das ganze Lungengewebe von zahlreichen hirsekorngroßen, grauen Knötchen übersät; der Unterlappen ist dunkelblaurot, etwas komprimiert, enthält wenige zahlreiche, aber zum Teil fast stecknadelkopfgroße, graugelbe Knötchen. — Auch hier nirgends ältere tuberkulöse Herde auffindbar. In den Bronchien zäher, gelblicher Schleim, die Schleimhaut stark gerötet. Lungenarterien und Venen, sowie Bronchialdrüsen wie links.

Sonst die Venen des Brustraumes und Halses, wie der Ductus thoracicus, zeigen keine Wandveränderungen. Aorta thoracica mit einigen sklerotischen Herden. Die trachealen Lymphknoten, wie die des Halses sind blutreich, von einzelnen grauen und gelblichen Knötchen durchsetzt.

Milz 16 : 12,5 : 5 cm. Organe schwer mit allseits verdickter Kapsel und zähen, schwer abziehbaren Beschlägen bedeckt. Oberfläche von zahlreichen, stecknadelkopfgroßen, gelblich weißen Knötchen übersät. Auf dem Durchschnitt ist das Organ von erhöhtem Blutgehalt. Trabekelzeichnung undeutlich. Follikel deutlich; in der Pulpa zahllose, kaum hirsekorngroße kleine Knötchen.

Die Mesenterial-Lymphknoten sind etwas vergrößert, saftreich und von kleinen grauen Knötchen durchsetzt; die Retroperitonaealdrüsen sind sehr groß, fest, von durchscheinendem Aussehen und größeren käsigen Einlagerungen. An der Cysterna chyli ist der Ductus thoracicus erweitert, die Wand verdickt und mit einigen käsigen Verdickungen und Erhebungen versehen.

Diagnose: Chronische tuberkulöse Peritonitis und tuberkulöse hämorrhagische Pleuritis, adhäsive tuberkulöse Perikarditis. Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von Tuberkulose der Cysterna chyli. Ältere tuberkulöse Geschwüre der Flexura sigmoidea mit anschließender chronischer tuberkulöser Entzündung der retroperitonealen Lymphknoten. Frische Miliartuberkulose der Lungen, Milz, Nieren, Knochenmark und Leber. Braune Atrophie der Herzmuskulatur. Leichte Sklerose der Herzklappen und der Aorta. Interstitielle tuberkulöse Hepatitis. Polypen der Magen- und Darmschleimhaut. Cysten der Schilddrüse. Kleine Naevi und Fibrome der Haut.

D. Herz- und Arterientuberkulose.

Fall I. Großer käsiger Tuberkel des rechten Herzens in den Ventrikel durchbrechend. Aus dem Schweriner Krankenhaus zugeschickte Leichenteile. 24. Oktober 1897.

56jähriger Mann, seit 1½ Jahren Pottsche Kyphose, seit ½ Jahre Lungenspitzenkatarrh, seit 3 Wochen akute Lungentuberkulose.

Es wurden übersandt Lungen, Herz, Milz, Leber, Nieren, Darm. Es fand sich eine ältere Spitzentuberkulose mit bronchiektat. Kavernen der l. Lunge, ältere tuberkulöse Darmgeschwüre. Ausgedehnte Miliartuberkulose der Lungen, Milz, Leber und Nieren. Das Herz im ganzen klein und braun atrophisch; das rechte Herz erweitert, enthält in der Nähe der Spitze weiße Thromben, dicht an der Spitze sitzt in der Muskulatur der Kammerscheidenwand ein über kirschkerngroßer käsiger Herd, der das Endokard vorwölbt und an einer etwa erbsengroßen Stelle dasselbe durchbrochen hat; der Defekt des Endokards ist von zahlreichen kleinen grauen Tuberkeln umgeben.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend vom großen käsigen Tuberkel des Myokards und Endokards. Miliartuberkel der Lungen, des Endokards, der Milz, Leber und Nieren. Ältere Tuberkulose beider Lungenspitzen, bronchiektat. Höhle der l. Lunge. Ältere tuberkulöse Darmgeschwüre. Stauungsniere. Embolie der Lungenarterien. Thrombosen des r. Herzens. Braune Atrophie des Herzens. Kleine tuberkulöse Milzinfarkte. Stauungsniere. Geringe Arteriosklerose.

Fall II. Tuberkulose der Aorta. Joseph Wessolek, 62 Jahre. S.-Nr. 329, 1902. 26. 9. 02.

Ziemlich große, im ganzen kräftig gebaute männliche Leiche mit leicht ikterischer Hautfarbe und ausgeprägter ikterischer Färbung der Sclerae. — Beide Lungen stark ausgedehnt; die linke ist an der Spitze leicht verwachsen, die rechte ziemlich in ganzer Ausdehnung flächenhaft mit der costalen Pleura verwachsen. Linke Lunge sehr groß und schwer, unter der Pleura sieht man zahllose graue Knötchen durchschimmern. Pleura des Unterlappens stark gerötet, mit einzelnen kleinen Ecchymosen, etwas getrübt. Mit Rücksicht auf die Präparation der Lungenvenen wird die Lunge zunächst nicht aufgeschnitten, doch kann man auf kleinen Einschnitten erkennen, daß sie ziemlich blutreich ist und von einer Unzahl kaum stecknadelkopfgroßer grauer Knötchen ziemlich gleichmäßig durchsetzt ist. In der Spitze finden sich einige kleine schiefrige Indurationen, in deren Bezirk die Pleura weißlich, schwartig verdickt ist. In der Mitte des rechten Oberlappens findet sich ein erbsengroßer, kalkharter, gelber Knoten. Im übrigen zeigt die rechte Lunge im wesentlichen dieselben Verhältnisse wie die linke, nur ist hier die Übersäung mit Tuberkeln noch etwas dichter und das zwischen den Tuberkelgruppen gelegene Gewebe stärker ödematös und infiltriert. Ductus thoracicus, der in ganzer Ausdehnung aufgeschnitten wird, ist etwas weit und enthält klare Flüssigkeit. Die Wandung ist vollkommen glatt, ohne Besonderheit. — Aorta thoracica von normaler Weite und nur leicht sklerotisch. 2 cm unterhalb der Abgangsstelle der Subclavia findet sich ein fast 1 cm langer und ½ cm dicker, in das Lumen hineinragender, weicher, käsiger Herd. In der Nähe des Herdes einige arteriosklerotische Verdickungen der Aorta. Dreifingerbreit unter dem rechten Akromion findet sich eine längliche, weißliche Schnittnarbe, in deren Mitte eine etwa linsengroße Öffnung besteht, aus der bei Druck schmierige, graugelbliche Flüssigkeit hervorquillt. Man gelangt von hier aus mit der Sonde in einen 4½ cm langen, nach oben zum Schultergelenk führenden Gang. Das rechte Schultergelenk von zahlreichen käsigen Tuberkeln durchsetzt und fast vollkommen obliteriert. Der Oberarmkopf ist fast vollkommen kariös. Auch die Gelenkfläche der Scapula von käsigem Material durchsetzt. Von hier aus geht noch ein längerer Fistelgang in die Gegend der Achselhöhle.

Diagnose: Akute, allgemeine Miliartuberkulose, ausgehend von polypösem, käsigem Aortentuberkel. Disseminierte Miliartuberkel der Lungen, Leber, Milz, Nieren, des Knochenmarks, der Schilddrüse, der Speiseröhrenschleimhaut, der Chorioidea und des rechten Vorhofes. Schiefrige Induration der linken Spitze, verkalkte Tuberkulose des rechten Oberlappens. Chronische Tuberkulose des rechten Schultergelenkes. Allgemeiner Ikterus. Fettinfiltration und Ikterus der Leber. Braune Atrophie des Herzens. Blutungen der

Magen- und Darmschleimhaut. Großer Decubitus am Pharynxeingang. Cysten der Nieren und Harnblasenschleimhaut. Alte Fraktur des linken Unterarmes. Linksseitige atrophierende Ellenbogengelenksentzündung. Arteriosklerose. Verkalkte Trichinen der Kehlkopfmuskulatur.

Fall III. Tuberkulose der Lungenarterie. Franz Ruminski. 42 Jahre. S.-Nr. 7. 6. 1. 1901. Eingebracht.

Große, kräftig gebaute. männliche Leiche.

Linke Lunge vollkommen frei, rechte hinten an der Spitze fest mit der costalen Pleura verwachsen.

Linke Lunge mit heller, glatter Pleura, an der man nur vereinzelt kleine, körnige Erhebungen fühlt, am Unterlappen besteht auch geringe Trübung und einige subpleurale Blutungen. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge äußerst stark gebläht, lufthaltig, blutreich und von zahlreichen grauen und graugelblichen, stellenweise miteinander konfluierenden Knötchen durchsetzt. Rechte Lunge im ganzen wie die linke, zeigt an Stelle der beschriebenen Verwachsung eine etwa walnußgroße, mit eitriger Flüssigkeit gefüllte Höhle, an welche sich noch eine schiefrig indurierte und von weißlichen Partien durchzogene luftleere Stelle anschließt. Auf dem Durchschnitt wie links; nur finden sich hier mehrere schiefrige Herde und einige käsig-pneumonische Abschnitte. Die Lungenvenen enthalten dunkles flüssiges und geronnenes Blut. In der rechten Lunge findet sich in einem Arterienaste dritter Ordnung der Spitze eine weiche, käsige, etwas über erbsengroße Erhebung von rauher Oberfläche. Milz klein, ziemlich blutarm, mit deutlichen Follikeln und ziemlich zahlreichen Miliartuberkeln.

Die r. Tonsille ist in ein Konvolut von gelblichen, mit käsigem Material angefüllten Höhlen. In den Fossae Sylvii und an der Spitze des Schläfenhirns findet man auch eine Reihe graugelblicher Knötchen der Pia. Mesenteriale Lymphknoten zum Teil etwas vergrößert, an der Klappe ein fast vollkommen vernarbtes Geschwür. Im Colon transversum ein kleines tuberkulöses Geschwür mit grauen Knötchen im Grunde. Im unteren Ileum einige Geschwüre mit vollkommen glattem Grunde.

Diagnose: Akute Miliartuberkulose. Tuberkulöse Kaverne im rechten Oberlappen mit anschließender indurierender Pneumonie und tuberkulöse Dissemination über beide Lungen; circumscripte tuberkulöse Meningitis; Tuberkulose der r. Tonsille; tuberkulöse Darmgeschwüre. Lungenarterientuberkulose. Miliartuberkel der Milz und Nieren. Eitrige Bronchitis; katarrhalische Tracheitis; hochgradiges Lungenemphysem; Stauungsnieren; Fettleber; adhäsive Peritonitis. Cysticercen des Gehirns und der Pia. Piaödem; Hydrocephalus internus. Ependymitis granularis. Hyperostose des Schädeldaches. Erweiterung des r. Herzens. Beginnende Arterio-

sklerose. Atrophie des Knochenmarkes. Sehnenflecke des Epikards und subepikardiale Blutungen.

E. 9 negative Fälle.

Fall I. Frau Luczka, 36 Jahre. S.-Nr. 247. 7. 7. 1900.

Mittelgroße weibliche Leiche von blasser Hautfarbe. Beide Lungen stark ausgedehnt; die rechte Lunge mit einigen Einziehungen an der Spitze, denen auf dem Durchschnitt luftleere Herde entsprechen. Pleura im ganzen glänzend, läßt auf der Oberfläche zahlreiche graue und graugelbliche deutlich hervorragende Knötchen erkennen. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge sehr blutreich, von zahlreichen grauen und graugelblichen, wenig über stecknadelkopfgroßen Herden durchsetzt. Die linke Lunge zeigt an der Pleura des Unterlappens, die blutrot gefärbt ist, zahlreiche zum Teil in Gruppen stehende graugelbliche Knötchen und Streifen. Die mesenterialen Lymphknoten sind zum Teil stark vergrößert und einzelne auch deutlich verkäst. Die retroperitonäalen Lymphknoten sehr stark vergrößert und von zahlreichen käsigen Herden durchsetzt. Im Darm einige kleine tuberkulöse Geschwüre und verkäste Follikel.

In den Lungenvenen sind keine größeren käsigen Hervorragungen nachweisbar, ebensowenig im Ductus thoracicus.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose. Tuberkulöse Meningitis, Peritonitis und Pleuritis. Miliartuberkel der Lungen, Nieren, Milz, Leber und Darms. Tuberkulöse Darmulcera, Verkäsung der mesenterialen Lymphknoten.

Fall II. 4 jähriges Mädchen, Diakonissenhaus. S.-Nr. 66 1901. 26. II. 1901.

Kleine Leiche eines 4 jährigen Mädchens in sehr schlechtem Ernährungszustande. Beide Pleurahöhlen leer. L. Lunge frei. R. Lunge an der Spitze mit der costalen Pleura leicht verklebt. An einer Stelle des Unterlappens strangförmig verwachsen. L. Lunge ziemlich voluminös. Pleura leicht getrübt, über dem Unterlappen von einigen grauen zarten Beschlägen bedeckt. Außerdem schimmern unter der Pleura der gesamten Lunge zahlreiche miliare, graue Knötchen durch, so daß die Pleura damit übersät erscheint. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge mit zahlreichen solchen Knötchen durchsetzt. Das dazwischen liegende Gewebe ist blutreich und lufthaltig. Die Knötchen konfluieren zwar nirgends zu größeren Herden, doch ist durch ihr zahlreiches Auftreten der Luftgehalt der Lunge etwas herabgesetzt und die Konsistenz der Lunge vermehrt.

Die Pleura der r. Lunge ist besonders im Oberlappen gerötet, mit einzelnen kleinen Blutungen und fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Letztere finden sich auch im Unterlappen, wo sich auch ein bindegewebiger fester Strang, den oben beschriebenen Verwachsungen entsprechend, nachweisen

läßt. Im übrigen zeigt die Pleura die gleichen Verhältnisse wie links. Auch hier die Aussaat von miliaren, subpleural gelegenen grauen Knötchen. Auch auf dem Durchschnitt zeigt die Lunge die gleichen Verhältnisse wie links.

Beide Tonsillen sind vergrößert, besonders die linke, auf dem Durchschnitt von gelblich-homogener Beschaffenheit. Die an der Bifurkation und etwas tiefer gelegenen Lymphknoten sind sehr stark geschwellt und auf dem Durchschnitt verkäst. Die mesenterialen Lymphknoten sind gar nicht vergrößert.

Auf der linken Schädelseite, dem vorderen Teil des Scheitelbeines entsprechend, eine ungefähr talergroße Trepanationsöffnung, aus welcher das der Pia entblößte, im übrigen aber intakte Gehirn etwas vorquillt. Pia mater an der Konvexität glatt und glänzend, an der Basis um das Chiasma herum ein sulzig eitriges Exsudat, in welchem sich vereinzelt graugelbe Knötchen erkennen lassen, und das sich nach rechts und links noch in die Fossae Sylvii, nach rechts außerdem noch in einen Sulcus des Scheitellappens, nach hinten beiderseits um die Pons bis auf den Oberwurm erstreckt. Beim Einschneiden erstrecken sich diese Knötchen bis in die oberflächlichste Rindenpartie.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose. Aussaat der Tuberkel über Lungen, Milz, Nieren, Leber. Verkäsung bronchialer Lymphknoten, beider Tonsillen. Beiderseitige tuberkulöse fibrinöse Pleuritis, tuberkulöse eitrige Meningitis. Milzschwellung, Fettleber. Hirnödem. Hydrocephalus internus.

Fall III. 7monatliches Mädchen. S.-No. 242, 1901. Sektionsprotokoll fehlt.

Anatomische Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose. Ulkerierende Tuberkulose der l. Lunge mit Kavernenbildung im Oberlappen, indurierende Peribronchitis des r. Unterlappens. Verkäsende Tuberkulose der bronchialen und tracheobronchialen Lymphknoten. Fibrinös-tuberkulöse Pleuritis. Miliartuberkel der Lungen, Milz, Nieren, Leber, Pia mater. Offenes Foramen ovale, leichte Gastritis.

Fall IV. Johanna Auguste Leuschner, 8 Mon. 18 Tage. S.-Nr. 258 1901. 9. 8. 1901.

Sehr herabgekommene Leiche eines 8 Monate alten Mädchens. Keine Zeichen von Rhachitis. Die Lungen retrahieren sich wenig. Die rechte Lungenspitze ist in Verwachsungen mit der Costalpleura eingelagert, bei deren Lösung dicker. grünlichgelber Eiter hervorquillt. Die Verwachsungen der linken Lunge sind leichter zu lösen. Die l. Lunge ist ziemlich lufthaltig, zeigt auf ihrer Oberfläche eine mäßige Anzahl miliarer grauer Knötchen; einige davon erreichen über Stecknadelkopfgröße und sind im Centrum käsig erweicht. Auf dem Durchschnitt ist die Lunge blutarm und lufthaltig. In den Bronchien hellgelber, dickflüssiger Schleim. Die

rechte Lunge ist stark nach unten gedrängt. Die ganze Pleurahöhle ist eingenommen von ca. 70 ccm einer grüngelben, trüben Flüssigkeit. Die Pleura pulmonalis ist in eine mit grünlichgelben Fetzen besetzte Schwarte umgewandelt, das Lungengewebe selbst ist fast ganz luftleer und durchsetzt von einer Unzahl graugelber, stecknadelkopfgroßer Knötchen, welche sich in größerer Anzahl auch unter der Pleura der Vorderfläche befinden, die nicht von der Schwarte eingenommen ist. An der Unterfläche des Unterlappens ist die Lunge eingenommen durch einen gelben, bröckligen Brei, der einen Bezirk von ca. 3 qcm einnimmt. Die am Hilus befindlichen Bronchialdrüsen sind käsig gelb erweicht. — Im Dünndarm sind mehrere Geschwüre und zahlreiche geschwellte Follikel sichtbar.

Diagnose: Akute Miliartuberkulose. Miliartuberkel der Lungen, Nieren, Leber, Milz, der Blasenschleimhaut und der Pia. Tuberkulöse Geschwüre des Dünndarms. Chronische tuberkulös-eitrige Pleuritis rechts. Frische fibrinöse Pleuritis links. Käsige Erweichung der Basis des rechten Unterlappens. Atelektasen des rechten Ober- und Mittellappens. Enteritis follicularis. Niereninfarkte.

Fall V. Maryan Mayen, 11 Jahr. S.-Nr. 280 1901. 2. IX. 1901.

Gracil gebaute Leiche in dürftigem Ernährungszustande. Beide Lungen frei bis auf eine leicht lösliche Adhäsion an der rechten Lungenspitze. Beide Pleurahöhlen leer. Die linke Lunge ist sehr blaß und ziemlich voluminös. Die Pleura ist im ganzen etwas matt und übersät mit einer Unzahl grauweißer Knötchen. Außerdem befinden sich unter der Pleura eine größere Anzahl bis linsengroßer, hochroter Herde; so weit sich durch äußeren Aspekt feststellen läßt, ist die Lunge lufthaltig ödematös. Die rechte Lunge ist etwas voluminöser als die linke; sie bietet im Ober- und Mittellappen im ganzen denselben Befund, nur ist die Spitze eingenommen von einem kleinwalnußgroßen, indurierten Herde, dessen Oberfläche sich durch eine größere Anzahl kleinerer Knötchen auszeichnet wie die Umgebung. Der Unterlappen ist in den seitlichen und hinteren Partien luftleer. Die ziemlich derb infiltrierte Pleura ist in diesen Partien überall dunkelrot verfärbt. Kleinere und vereinzelte solche luftleere und verfärbte Partien markieren sich auch am Unterlappen und den übrigen Partien der r. Lunge.

In der Mastdarmschleimhaut, 20 cm oberhalb des Sphinkter, 2 erbsengroße Defekte. Dickdarmschleimhaut gerötet, zeigt stecknadelkopfgroße Ulcerationen. Im unteren Dünndarm entzündliche Schwellung des Peyerschen Haufen und Ulceration der solitären Follikel. An der Basis des Gehirns von der hinteren Fläche des Kleinhirns bis zu dem Tractus olfactorius ein milchig-weißes Exsudat. Pia im Bereich des Exsudates mit zahlreichen grauen Knötchen besetzt. Exsudat und Knötchen setzen sich, den großen Gefäßen folgend, auf die Konvexität fort.

Diagnose: Akute Miliartuberkulose. Tuberkel der Lungen, Pleuren, Leber, Nieren, Milz, des Endokards, der

Blasen- und Darmschleimhaut. Tuberkulöse exsudative Leptomeningitis. Solitärer, indurierter, tuberkulöser Herd der rechten Spitze. Zahlreiche konfluierende und solitäre bronchopneumonische Herde beider Lungen. Kleine tuberkulöse Darmgeschwüre. Chron. Gastritis, follikuläre Enteritis, Anämie des Herzens.

Fall VI. Privatsektion, nur Bauchöffnung gestattet. S.-Nr. 83 1902. 1. 3. 1902.

Ziemlich große, stark abgemagerte, männliche Leiche. Lungen sehr stark ausgedehnt und fast vollkommen frei. Die linke Lunge sehr groß. Die Pleura des Oberlappens mit zahlreichen feinkörnigen Beschlägen. Auf dem Durchschnitt, besonders im Oberlappen, und zwar in den vorderen Partien so gut wie vollkommen luftleer, mit zahlreichen erweiterten Bronchien, in denen sich eitriger Schleim befindet, zwischen denen sich zahlreiche käsige, luftleere Partien finden. Im Unterlappen starkes Ödem, hier finden sich auch vereinzelt in das Lungengewebe eingestreute, submiliare Knötchen. Im unteren Teile des Oberlappens sind reichlicher solche Knötchen. In den Lungenvenen sind gröbere tuberkulöse Veränderungen nicht nachweisbar, ebenso im Ductus thoracicus. In der rechten Lungenspitze finden sich reichlich indurierte und käsige Partien, im übrigen die Lungensubstanz stark ödematös und von zahlreichen, ziemlich dicht gruppierten Miliartuberkeln durchsetzt. Auch im Mittellappen finden sich mäßig viele Miliartuberkel, während der Unterlappen fast frei davon ist. Bronchiale Lymphknoten ziemlich stark anthrakotisch.

Diagnose: Akute, allgemeine Miliartuberkulose. Miliartuberkel der Lungen, Milz, Nieren. Chronische Tuberkulose und Lungenemphysem mit tuberkulösen peribronchitischen und bronchitischen Abschnitten, besonders im linken Oberlappen. Fibrinöse Pleuritis. Atrophie und Schlaffheit der Herzmuskulatur. Geringe, beginnende Sklerose der Koronararterien und Aorta ascendens. Starkes Lungenödem,

Fall VII. Marian Kovalewski, 2 Jahre. S.-Nr. 288 1902. 9. 8. 1902.

Sehr abgemagerte, männliche Kindesleiche. Die linke Lunge ist sehr fest an der Spitze verwachsen, ebenso an der Basis. Rechte Lunge frei. Der Oberlappen der linken Lunge bietet auf dem Durchschnitt, der zahlreiche teils erbsen-, teils stecknadelkopfgroße käsige Herde darbietet, die teils einzeln stehen, teils konfluieren. Der Unterlappen mäßig blutreich, weist im übrigen keine Veränderungen auf. Die rechte Pleura ist an der ganzen Oberfläche durch zahlreiche stecknadelkopfgroße, auf dem Durchschnitt käsige Herde vorgetrieben. Auf dem Durchschnitt finden sich ebenfalls viele Knötchen von der beschriebenen Beschaffenheit, im übrigen mäßig blutreich. Schleimhaut des Darms ohne Besonderheiten, nur treten die Follikel stark hervor und findet sich oberhalb der Bauhin-

schen Klappe eine stecknadelkopfgroße Verwölbung der Schleimhaut deren Ränder kraterförmig abfallen.

Diagnose: Allgemeine Miliartuberkulose. Verkäste Spitzentuberkulose. Tuberkulöses Geschwür im Ileum. Rechtsseitige miliare Lungentuberkulose. Miliartuberkel der Leber. Milz, Nieren, rechten Nebenniere, Tuberkulöse Meningitis. Stark vergrößerte mesenteriale Lymphdrüsen. Blutungen der Magenschleimhaut. Hochgradige Rhachitis. Geringer Hydrocephalus internus.

Fall VIII. Privatsektion. Nur Bauchschnitt gestattet. 10jähriges Mädchen. S.-Nr. 365, 1902. 18. 10. 1902.

Leiche eines ziemlich stark abgemagerten Mädchens von blasser Hautfarbe. Pleurahöhlen im ganzen leer, nur in der rechten einige Tropfen klarer, mit Flocken untermischter Flüssigkeit. Beide Lungen zeigen an der Pleura zahlreiche graue Knötchen, die zum Teil konfluieren und vielfach hirsekorngroß sind. Vielfach sind an den Rändern kleine grauweißliche Auflagerungen und Beschläge sichtbar. Außerdem befinden sich am unteren Teil der Unterlappen zahlreiche, außerhalb der Blutgefäße gelegene dunkelrote Streifen. Die linke Lunge, soweit sie aufgeschnitten. sehr blutreich, ödematös und von zahlreichen, grauen, meist stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Im Unterlappen sind auch dunkelrote. luftleere Herde vorhanden. Ältere tuberkulöse Herde in den Lungen nicht nachweisbar. Rechte Lunge im wesentlichen wie die linke. Bronchiale Lymphknoten anthrakotisch etwas injiciert. Die tracheobronchialen Lymphknoten und das umgebende Gewebe enthält zahlreiche graue Knötchen. Von den jugularen Lymphknoten sind einige fast total verkäst. In einem erweiterten Abschnitt des Ductus thoracicus finden sich in der Intima einige verkäste stecknadelkopfgroße graue Knötchen.

Diagnose: Akute, allgemeine Miliartuberkulose. Alte verkäste Tuberkulose einiger jugularer und tracheobronchialer Lymphknoten. Tuberkulose des Ductus thoracicus. Miliartuberkel der Lungen, Pleuren, des Mediastinums, der Milz und Leber, der Milz- und Leberkapsel, der Nieren und vereinzelte des Endokards. Leichte fibrinöse Pleuritis. Blutungen und Ödem der Lungen. Erweiterung des rechten Herzens. Schlaffheit der Herzmuskulatur. Geringe Verfettung der Aortenintima.

Fall IX. 19jähriger Mann, Diakonissenhaus. S.-Nr. 278, 1903.

Ziemlich große, im ganzen kräftig gebaute männliche Leiche von blasser Hautfarbe und ziemlich starker Abmagerung. Im Gesicht und am rechten Unterschenkel einige kleine pigmentierte Flecke. Unterhautzellgewebe im ganzen fettarm. Muskulatur von dunkelroter Farbe, ziemlich kräftig und trocken.

Netz überlagert die Därme in normaler Weise. Därme zusammengesunken. Blase sehr stark aufgetrieben. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Zwerchfellstand bis u. 5 I. R. Beide Lungen stark aufgetrieben und ausgedehnt. Im Herzbeutel keine Flüssigkeit. Herz entspricht der Körpergröße. Epikard. fettarm. Im etwas erweiterten rechten Ventrikel findet sich reichlich dunkles flüssiges Blut, Cruor- und Speckhautgerinnsel. Muskulatur ziemlich dünn, etwas bräunlich. Foramen ovale ist für die Kuppe des kleinen Fingers bequem durchgängig. Klappenapparat im ganzen zart. Auch im linken Ventrikel reichlich Speckhaut- und Cruorgerinnsel und dunkles flüssiges Blut. Muskulatur bräunlich, ziemlich kräftig. Klappenapparat zart und mit einigen gelblichen Flecken, die sich auch in der Aorta ascend. finden, versehen. Linke Lunge ist groß und läßt an der Pleura besonders des Oberlappens zahlreiche, stecknadelkopfgroße, graue Knötchen erkennen, die sich auch kleiner und vereinzelt am Unterlappen finden; schon beim Einschneiden ergibt sich, daß die Lungensubstanz sehr blutreich, größtenteils lufthaltig und von zahlreichen gelblichen und graugelblichen Knötchen von Stecknadelkopfgröße durchsetzt ist. Lunge wird nicht weiter aufgeschnitten mit Rücksicht auf die Präparation der Lungenvenen. Rechte Lunge zeigt im wesentlichen die gleichen Verhältnisse wie die linke. Ductus thoracicus ist entschieden sehr eng und zunächst nur teilweise auffindbar. In den Ven. cav. sup. und jugularis findet sich reichlich dunkles flüssiges Blut. Wand durchaus glatt. Ebenso die Wand der Schilddrüsenvenen. Ductus thoracicus wird bis in die Nähe der Subclavia verfolgt, zeigt aber auch hier keine Veränderungen. Das letzte Stück ist allerdings beim Herausnehmen abgerissen. Lungenvenen werden aufs genauste präpariert und aufgeschnitten, zeigen zwar vereinzelt kleine, graue Knötchen, aber nirgends größere käsige Herde. Beim Aufschneiden der Lungenvenen zeigt es sich, daß die ganze Lunge sehr blutreich und meist nur von hirsekorngroßen Knötchen durchsetzt ist. Am dichtesten stehen diese Herde am Unterlappen, während sie im Oberlappen und in der Spitze ziemlich spärlich, dafür aber und besonders in der Spitze erheblich größer sind und hier zum Teil einen Durchmesser von $\frac{1}{4}$ cm erreichen. In der rechten Lunge sind aber auch ähnlich große Herde im Unterlappen vorhanden, während der Mittellappen die kleinsten Herde enthält und die Knötchen der Spitze auch hier kleiner als links sind. In beiden Lungen ist trotz genausten Palpierens und Durchsuchens ein älterer tuberkulöser Herd nicht zu finden. Bronchiale Lymphknoten sind stark anthrakotisch, aber ohne eine Spur von tuberkulösen Veränderungen. Das gleiche gilt von den tracheobronchialen Lymphknoten. In den Bronchien etwas eitriger Schleim. Schleimhaut der Luftröhren etwas gerötet, die des Kehlkopfes blaß. Tonsillen sind groß, etwas zerklüftet. In den Krypten reichlich gelbliche, bröcklige Massen und die Substanz vielfach schiefrig gefärbt. Von den rechten Halslymphknoten ist besonders einer deutlich vergrößert, etwa 3 cm lang und $1\frac{3}{4}$ cm breit. Er weist schon an der Oberfläche kleine, käsige Herde auf und ist

auf dem Durchschnitt von mehreren käsigen Herden durchsetzt, deren Größe $1\frac{1}{4}$ cm im Durchmesser besitzt und im Centrum eine kleine Höhle aufweist Auf der linken Seite ist ebenfalls eine Lymphdrüse vergrößert und enthält auch einige kleine, käsige Herde. Die zu dieser Lymphdrüse gehörigen Venen sind, soweit verfolgbar, frei von tuberkulösen Veränderungen. Aorta th. mit einigen kleinen gelblichen Intimastreifen. Milz ist etwas vergrößert und weist zahlreiche graue Knötchen an der Kapsel auf. Auf dem Durchschnitt blutreich mit zahlreichen submiliaren, grauen Knötchen und einem schon an der Oberfläche sich verwölbenden, über erbsengroßen, total verkästen Herd, der in der Mitte eine kleine Einziehung zeigt. Milzvenen enthalten dunkles, flüssiges Blut. Intima ohne Besonderheiten.

Diagnose: Akute allgemeine Miliartuberkulose. Ältere käsige Tuberkulose der Tonsillen und Halslymphknoten. Miliartuberkulose der Lungen, Milz, Nieren, Leber. Tuberkulöse Meningitis und Ependymitis. Ältere käsige Tuberkulose der Milz. Braune Atrophie des Herzens.

Sehen wir, wie sich dieses Material für die schwebenden Streitfragen verwerten läßt. Die Hauptfrage ist die, ob zum Zustandekommen einer typischen akuten allgemeinen Miliartuberkulose das Bestehen eines relativ großen ulcerierten Tuberkels eines größeren Blutgefäßes, oder des Ductus thoracicus unbedingt erforderlich ist. Relativ nebensächlich ist hierbei die Frage, wie der tuberkulöse Gefäßherd entsteht, ob durch einen direkten Durchbruch tuberkulöser Massen, der Umgebung des Gefäßes, in das Gefäßlumen, oder durch eine tuberkulöse Endangitis, die von einem entfernten tuberkulösen Herd ausgeht.

Weigert lehrt: In allen Fällen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose ist ein großer Gefäßherd vorhanden. Bricht dieser durch, entleert seinen reichlichen Bazilleninhalt in den Blut- oder Lymphstrom (ausgenommen die Pfortader), so entsteht die akute allgemeine Miliartuberkulose.

Ribbert leugnet nicht, daß in seltenen Fällen auf diese Weise die akute Miliartuberkulose entstehen kann. „Aber“, so führt er aus, wir sind der Meinung, daß die Miliartuberkulose nicht notwendig von den in Venen und Lymphgefäßtuberkeln enthaltenen Bazillen ausgehen muß, daß sie auch entstehen kann und in weitaus den meisten Fällen dann entstehen wird, wenn die auf anderen Wegen und die in ungenügender Menge aus jenen Einbruchsstellen in den Kreislauf gelangten Bazillen sich sehr lebhaft vermehren.“

Diese 1897 ausgesprochene Ansicht hat Ribbert in seinen 1900 und 1902 erschienenen Arbeiten durch für ihn sprechende Beobachtungen direkt. durch Kritik Weigertscher Befunde indirekt zu stützen gesucht. Als positive Befunde führt Ribbert an:

Den Nachweis von Proliferationsstellen der Tuberkelbazillen

1. in den Kapillaren, vorzüglich in den Kapillaren der Nierengefäße,

2. in Miliartuberkeln der Lungen, die in die kleinsten Blutgefäße einbrechen und diesen in allmählichen kleinen Schüben Bazillen mitteilen.

Diese Miliartuberkel entständen zunächst in der Lungenspitze, würden hervorgerufen durch die wenigen zuerst in das Blut übergetretenen Bazillen. Nur bei disponierten Individuen vermehren sich diese wenigen Bazillen, führen zur Allgemeintuberkulose.

In der Kritik der Weigertschen Lehre führt Ribbert folgendes an:

1. Die Zahl der Fälle, in denen ein großer Gefäßherd nicht gefunden werden konnte, sei erheblich.

2. Der Gefäßherd selbst sei oft nicht so bazillenreich, um durch seinen Durchbruch das Entstehen der unzähligen Miliartuberkel erklären zu können, namentlich da es sich nicht um eine breiartige Flüssigkeit handle, die durchbricht, sondern um eine kohärente Masse.

3. Der Gefäßherd werde nicht immer ulceriert, sondern oft noch nicht im Zusammenhange mit dem Blutstrom stehend gefunden.

4. Die verschiedene Größe der Miliartuberkel, am deutlichsten in der Lunge, spräche für ein verschiedenes Alter derselben, sei Beweis, daß die Miliartuberkel nicht durch einmaligen Einbruch einer großen Bazillenzahl entstanden sein können.

Hiernach faßt Ribbert seine Ansicht über die Entstehung der Miliartuberkulose folgendermaßen zusammen:

„Die Grundbedingung ist der Übertritt von Bazillen in das Blut, sei es nun, daß er aus mikroskopisch kleinen oder aus größeren Gefäßen im letzteren Falle gern aus Venentuberkeln

und zwar allmählich oder durch einen plötzlichen Einbruch erfolgt. Die Zahl der in den Kreislauf gelangenden Bazillen wird nur relativ selten sofort so groß sein, daß sich daraus allein die Entstehung der massenhaften miliaren Tuberkeln zur Not erklären ließe. Meist wird es sich um geringere Mengen handeln, die sich bei vorhandener Disposition erst vermehren müssen, ehe sie die multiple Knötcheneruption zur Folge haben können. Diese Vermehrung erfolgt teils im Kapillarsystem verschiedener Organe, vor allem der Niere, teils in den zuerst vor allem in den Lungenspitzen entstehenden Tuberkeln, welche in die anstoßenden Gefäße hereinwachsen und dadurch als Intimatuberkel angesichts ihrer außerordentlich großen Zahl reichliche Gelegenheit zur Beimengung von Bazillen zum Blut darbieten."

Zunächst wird auf statistischen Wege die Frage nach der Entstehung der Miliartuberkulose beantwortet werden können. Weigert hat schon hervorgehoben, daß man berechtigt sei, einen kausalen Zusammenhang zwischen Gefäßtuberkel und Miliartuberkulose anzunehmen, da erstens ein infektionsfähiger Gefäßherd noch nie ohne Miliartuberkulose gefunden sei, zweitens diese beiden so seltenen Veränderungen in großer Häufigkeit vereint nachgewiesen wurden. Das größere Alter des Gefäßtuberkels zeige, welcher Art der Zusammenhang sein müsse.

Die Zahl der Fälle von akuter allgemeiner Miliartuberkulose, in denen der Einbruchsherd gefunden wurde, ist mit der größeren Übung der Obduzenten gewachsen. Weigert hatte zunächst 50 p. c. positive Befunde, später 70,8 p. c., Schmorl sogar 95 p. c. Im allgemeinen schwankte die Zahl der Fehlresultate zwischen 20 und 30 p. c. Benda meint sogar, daß er in allen Fällen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose den Gefäßherd auffinden könne, wobei er allerdings den Begriff der akuten allgemeinen Miliartuberkulose enger zu fassen scheint, als nach Weigerts Kriterien angängig. Wir werden auf diesen Punkt bei Besprechung der chronischen Allgemeintuberkulose noch zurückkommen müssen.

In unseren 31 Fällen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose wurde 22 mal ein infektionsfähiger Gefäßherd nachgewiesen = 70,9 p. c. positive Resultate. Jedoch gibt diese Zahl ein

viel zu ungünstiges Bild. Denn in den 9 negativen Fällen darf man äußere Umstände für die Fehlresultate mit größter Sicherheit verantwortlich machen; 2mal durfte nämlich die Sektion nur von einem kleinen Bauchschnitt aus vorgenommen werden, so daß die Brustorgane vom Bauchschnitt aus hervorgeholt werden mußten, wobei natürlich eine vollständige Herausnahme das Ductus thoracicus unmöglich ist; trotzdem konnten übrigens sogar in einem dieser Fälle (Fall 8, S.-Nr. 365, 1902) in einem kleinen erweiterten Stück des Ductus miliare Tuberkel in der Wand gefunden werden, was sehr dafür spricht, daß hier an anderer Stelle des Ductus ein größerer infektionsfähiger Herd vorhanden war: in weiteren 5 Fällen wurde die Sektion in Abwesenheit von Prof. Lubarsch in den Ferien von jüngeren, ungeübten Assistenten und famulierenden Studenten vorgenommen, die. wie auch aus den sehr mangelhaften Protokollen hervorgeht, der Aufgabe, eine Miliartuberkulosensektion zu machen, nicht gewachsen waren und zum Teil auch gar nicht den Versuch machten, die Infektionsquelle zu finden.[1]) In Fall E 2, wo die Sektion von einem Assistenten gemacht war, konnte zwar noch nachträglich durch Prof. Lubarsch festgestellt werden, daß die Lungenvenen frei von Tuberkulose waren, der Ductus thoracicus war aber nur in kleinen Fetzen vorhanden, so daß eine vollständige Untersuchung desselben nicht mehr möglich war. Bleibt nur noch Fall IX, wo die Sektion von Prof. Lubarsch unter sehr ungünstigen äußeren Umständen gemacht wurde und sich ein Herd trotz genauster Untersuchung nicht fand; hier war aber auch leider gerade die Übergangs-

[1]) Es sei hier noch besonders bemerkt, daß in fast allen 31 der von uns sezierten Fälle von akuter Miliartuberkulose klinisch die Diagnose nicht gestellt, meist sogar nicht einmal der Verdacht darauf ausgesprochen war. So gehörte denn schon eine gewisse Erfahrung dazu, um bald nach Eröffnung der Bauchhöhle oder wenigstens vor Herausnahme der Lungen den Verdacht zu bekommen, daß eine akute allgemeine Miliartuberkulose vorläge und danach den Gang der Sektion so einzurichten, wie es nötig ist, um den Gefäßherd zu finden. Daß dazu eine bestimmte Technik angewendet werden muß, ist auf Veranlassung von Lubarsch schon von K. Schwalbe in seinem Vortrag über die Entstehung der akuten Miliartuberkulose (Deutsche militärärztl. Ztschr. 1903) hervorgehoben worden.

stelle des Ductus thoracicus in die Vene abgerissen. Somit bleiben überhaupt nur 23 sachgemäß untersuchte Fälle übrig, bei denen 22 mal der Ausgangspunkt sich nachweisen ließ = 95,6 p. c. In diesen 22 positiven Fällen verteilten sich die Gefäßtuberkel folgendermaßen auf die einzelnen Blutgefäße:

Lungenvenen	11 Fälle,
Vena suprarenalis	1 Fall,
rechtes Herz	1 Fall,
Ductus thoracicus	4 Fälle,
Aorta thoracica	1 Fall,
Arteria pulmonalis	1 Fall,
Herde in verschiedenen Gefäßen und zwar	3 Fälle,
Ductus thoracicus und Vena pulmon.	1 Fall,
Vena jugularis und Vena pulmon.	1 Fall,
Vena supraren. und Aorta abdomin.	1 Fall.

Über die anatomische Beschaffenheit der Gefäßherde ist das Nähere in jedem Protokoll vermerkt. Da Ribbert angibt, daß die Beschaffenheit vieler Gefäßherde ihrer Oberflächengestaltung und ihrem Bazillenreichtum nach nicht geeignet sei, die Massenüberschwemmung des Blutes mit Bazillen wahrscheinlich zu machen, so möchten wir noch besonders erwähnen, daß die Gefäßtuberkel unserer Fälle den Weigertschen Kriterien entsprechen. Wir haben also weit mehr als 10 p. c. infektionstüchtiger Einbruchsstellen — diese Zahl gibt Ribbert an — in unseren Fällen konstatiert.

Natürlich hat die anatomische Feststellung, ob ein Gefäßtuberkel als infektionstüchtig anzusehen ist, eine begrenzte Beweiskraft. Diese schon von Weigert hervorgehobene Tatsache hat Ribbert in seinem Sinne verwendet, wie wir glauben, mit Unrecht. Meist geht ja der Patient nicht in kürzester Zeit nach dem Einbruch zugrunde, so daß das Aussehen des Gefäßtuberkels bei der Autopsie verändert sein kann (Benda, Cornet). Namentlich hat der Bazillengehalt der Gefäßtuberkel keine beweisende Kraft für dessen Infektionstüchtigkeit, denn, wie auch Ribbert bemerkt, müssen durch den Einbruch die größte Zahl der Bazillen fortgeschwemmt sein, der zurückbleibende Teil gestattet keinen Schluß auf die Größe des Fehlenden. Auch nachträgliches Wachstum der

Bazillenmenge ist zu berücksichtigen. Sodann läßt unsere Färbemethode in Schnittpräparaten nicht alle Bazillen sichtbar werden (Weigert).

Hierher gehört die Frage, ob ein einzelner Miliartuberkel durch einen einzelnen Bacillus hervorgerufen wird, denn von diesem Gesichtspunkte aus wird man die Infektionstüchtigkeit eines Gefäßherdes aus beurteilen müssen. Ribbert leugnet die Entstehungsweise aus einem Tuberkelbazillus, auf die Cornet hingewiesen hatte. Er betont, daß dem anatomischen Befunde nach die Gefäßtuberkel ein Kohärentes Gewebe enthalten, so daß Bazillenhaufen, in Gewebs- und Käsemassen eingehüllt, verschleppt werden müßten, einzelne Bazillen sich kaum loslösen könnten. Dieser Auffassung ist Schmorl gegenübergetreten, der von ihm angestellte Versuch, einen verkästen Gefäßtuberkel vorsichtig anzustechen. ist auch von Prof. Lubarsch vorgenommen worden. Für geeignete Fälle kann Schmorls Angabe, daß sich ohne Druck ein breiartiger Inhalt entleert, nur bestätigt werden; daß nicht jeder Gefäßtuberkel zur Zeit der Sektion dünnflüssigen Inhalt besitzt, erklärt sich aus dem Umstande, daß bei der Autopsie ein Teil der Tuberkel noch nicht durchbruchs- und infektionsreif. ein anderer Teil bereits nach dem Durchbruch angetroffen wird.

Wichtiger erscheint der Nachweis einer offenen Kommunikation zwischen Tuberkeln und Blutstrom. In unseren Fällen ist die Oberflächenbeschaffenheit des Herdes daher stets besonders betont. Stets war der Zusammenhang mit dem Blutstrome nachweisbar, meist so unzweifelhaft. daß es einer mikroskopischen Untersuchung nicht bedurfte. die in irgendwie zweifelhaften Fällen vorgenommen wurde.

Als Beweis gegen Weigerts Lehre hat Ribbert sodann die verschiedene Größe der Miliartuberkel angeführt, die auf verschiedenes Alter, somit auf nicht gleichzeitige Entstehung schließen lasse. Am deutlichsten finde man die Größendifferenz in der Lunge ausgeprägt, wo in der Spitze die größten, somit ältesten Tuberkel zu finden seien. Nach Mittel- und Unterlappen zu sei eine allmähliche Größenabnahme in den meisten Fällen zu konstatieren. Gerade auf dieses Verhalten hat Ribbert großes Gewicht gelegt und weitgehende Schlüsse

hieraus gezogen; er folgert hieraus die Prädisposition der Lungenspitze für hämatogene Bazilleninfektion. von Hansemann und Schmorl haben sich gegen Ribberts Auffassung gewendet. Hansemann meint, daß bei der akuten Miliartuberkulose ein solcher Größenunterschied nicht zu konstatieren sei. Schmorl gibt die Richtigkeit der Beobachtung Ribberts für einige Fälle zu, nur leugnet er die Berechtigung aus diesem Befunde auf primäre Aussaat der Bazillen in der Lungenspitze und auf das Alter der Miliartuberkel zu schließen. Schmorls theoretische Einwände hier wiederzugeben, würde zu weit führen, auf Schmorls Sektionsbeobachtungen jedoch müssen wir eingehen, um unser Material nach dieser Richtung hin verwerten zu können. Die verschiedene Größe der Miliartuberkel führt Schmorl auf die Verschiedenheit des Bodens, auf dem sie wachsen, zurück. Die Wachstumsbedingungen in den Organen sind nicht dieselben, so bleiben Lebertuberkel immer sehr klein. In der Lunge könne die Größenabnahme der Miliartuberkel von der Spitze der Basis zu auf allgemeinen Gründen beruhen, z. B. auf der Blutarmut der Lungenspitze, oder könne durch lokale individuelle Ursachen bedingt sein. Als Wachstum hemmend würden z. B. nach Schmorl Hypostasen in den abhängigen Lungenpartien wirken oder auch komprimierende Ergüsse. Meist erklärten solche lokale Ursachen die beobachtete Größendifferenz.

Nach unserem Material ist die Größendifferenz der Lungentuberkel durchaus kein regelmäßiger, kaum ein sehr häufiger Befund. In den meisten Fällen waren die Knötchen annähernd gleichmäßig groß und gleichmäßig über Ober- und Unterlappen verteilt;[1]) nur in vier Fällen (S.-Nr. 83, 1902; 355, 1902; 346, 1901; 264, 1902) war der Unterlappen an der Knötcheneruption deutlich schwächer beteiligt als der Oberlappen und enthielt kleinere Knötchen. Selten zeigte sich das von Ribbert beschriebene Verhalten, die von oben nach unten allmählich und gleichmäßig abnehmende Größe der Knötchen; schroffe Übergänge waren zu beobachten. In einem Falle (S.-Nr. 83, 1902) war der rechte Unterlappen fast ganz frei von Tuberkeln

[1]) Auch meine neueren Beobachtungen stimmen, wie meine früheren, mit diesen Angaben nicht überein. Orth.

geblieben, während links die Verteilung und Größe der Tuberkel über beide Lappen gleichartig war. Jedenfalls war die Größendifferenz nie so erheblich, daß man die größeren Knötchen ohne weiteres für älter hätte erklären dürfen. In einem Falle, S.-Nr. 346, 1901 (das Präparat befindet sich in der Sammlung), sind im Unterlappen große und im Oberlappen successiv kleinere Knötchen zu finden, also gerade das umgekehrte Verhalten, wie es Ribbert abbildet. Eine lokale Ursache dafür ließ sich nicht finden, ebenso nicht in den anderen erwähnten vier Fällen; dies mag zum Teil daran liegen, daß bei der Sektion selbst früher auf diesen Punkt nicht so genau geachtet wurde und an den aufbewahrten Präparaten das Verhalten der Umgebung der Lunge nicht mit genügender Sicherheit zu beurteilen ist.

Diese so vielgestaltigen Befunde weisen auf lokale Einflüsse hin. Jedenfalls ist in den meisten Fällen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose der Lungenbefund so, daß annähernd gleichgroße Knötchen annähernd gleichmäßig über die Lungenlappen verteilt sind. Aus dem seltenen und variierenden Verhalten so weitgehende Schlüsse zu ziehen, wie es Ribbert tut, scheint sehr gewagt; jedenfalls spricht unser Material mehr gegen Ribberts Anschauung, als für diese.[1]) Es muß ferner berücksichtigt werden, daß auch in anderen Organen Größenunterschiede zwischen den Miliartuberkeln vorkommen sowohl in Milz und Nieren, als auch in Gehirn und Schilddrüse. Zum Teil liegt das daran, daß mehrere kleine, dicht aneinandergelagerte zu einem größeren Knötchen konfluieren können; ferner muß aber auch mit einer Entstehung zu verschiedenen Zeiten gerechnet werden, zum mindesten für die keineswegs seltnen Fälle (sie machen 31,8 p. c. unseres Materials aus), in denen sich mehrere infektionstüchtige Gefäßherde fanden, wie in Fall 1, wo 2 Lungen-

[1]) Inzwischen hat v. Hansemann (Zentralblatt für allgemeine Pathologie, Bd. XV, S. 257) auch durch genaue Messung den Nachweis von der Unrichtigkeit der Ribbertschen Behauptung geführt. Im übrigen hat Ribbert in einem Vortrage (Deutsch. med. Wochenschrift 1904, Nr. 8), der nach Abschluß dieser Arbeit erschien, anerkannt, daß die Blutverteilung an der Größendifferenz der Lungentuberkel schuld sein könne.

venentuberkel, in Fall 3, wo 3 Lungenvenentuberkel, in Fall 5, wo 2 recht lange Lungenvenentuberkel, in Fall 11, wo sogar 16 Lungenvenentuberkel von beträchtlicher Größe gefunden wurden, und in Fall 8, wo Venentuberkel in der Pulmonal- und Jugularvene, in anderen Fällen, wo Nebennierenvenen- und Aortentuberkulose oder Lungenvenen- und Ductus thoracicus-Tuberkulose bestand.

Nur in einer Hinsicht wird Weigerts Theorie auch nach unserem Material zu erweitern sein, nämlich in bezug auf die Lehre von der Entstehung der Gefäßtuberkel. Weigert nahm als das Gewöhnlichere und Häufigere die von Benda als Periangitis tuberculosa begeisterte Affektion an. Dazu gehören die Fälle, in denen ein außerhalb des Gefäßes gelegener tuberkulöser Herd auf die Adventitia, Media, zuletzt Intima übergreift und nach Zerstörung der letzten Schicht in den Blutstrom einbricht. Dieses Verhalten ist nach Benda das seltenere. Bei weitem häufiger ist die Endangitis tuberculosa. Diese entsteht nach Benda durch Ansiedlung weniger, nicht durch einen größeren Einbruch in die Blutbahn gelangter Tuberkelbazillen an einer besonders disponierten Stelle der Intima. Ein Intimatuberkel ist die Initialform der Endangitis tuberculosa. Hier läßt sich also „der Gefäßtuberkel als eine Anreicherungsstätte für die Bazillen auffassen, in der vereinzelte, in die Blutbahn gelangte Bazillen die zur Erzeugung einer Blutinfektion erforderliche Masse erreichen“. Unter unseren 16 Fällen sind 3 zur Periangitis tuberculosa zu rechnen, S.-Nr. 264, 1902. S.-Nr. 15, 1902 und S.-Nr. 215, 1901. In S.-Nr. 264, 1902 greift ein käsiger Knoten der Nebennierensubstanz auf die Nebennierenvene über uud ragt mit ulceröser Oberfläche in deren Lumen herein. In S.-Nr. 15, 1902 steht eine Vene des rechten Oberlappens in offener Kommunikation mit einer mit käsigem Eiter gefüllten Kaverne. In S.-Nr. 215, 1901 ist die Wand des Ductus thoracicus ringförmig gerade an der Stelle verkäst, wo der Ductus fest mit einer tuberkulösen Lymphdrüse verwachsen ist. Alle übrigen Fälle gehören zur Endangitis tuberculosa. Erwähnenswert sind bei diesen Fällen noch S.-Nr. 329, 1902, wo der käsige Herd in der Aorta gerade an einer Stelle sitzt, die arteriosklerotisch verändert

ist und so den wenigen, zuerst in die Blutbahn gelangten Bazillen eine geeignete Ansiedlungsstelle bot.

Gehen wir jetzt zur Besprechung der von Ribbert angenommenen Bazillenproliferationsstellen über. Solche Proliferationsstellen sind nach diesem Autor erstens Bazillenklumpen, die sich in den Kapillaren finden, zweitens die Miliartuberkel der Lungenspitze, die ihren Inhalt in die kleinsten Lungengefäße entleeren.

Unser Material ist auch nach dieser Richtung hin untersucht worden. Wir haben darüber folgendes angegeben: Die von v. Hansemann, Benda, Ribbert u. a. erwähnten Bazillenklumpen in den Kapillaren, speziell in den der Nieren, sind auch von uns beobachtet worden. Für die Entstehung der akuten allgemeinen Miliartuberkulose können wir ihnen keine Bedeutung beimessen aus folgenden Gründen. Solche Pfröpfe sind kein konstanter, sondern nur ein seltener Befund, viel zu selten und ihrem Bazillengehalt nach nicht ausreichend, um die massenhafte Knötcheneruption hervorrufen zu können. Auch die Art ihrer Entstehung, wie wir sie annehmen, spricht nicht dafür, daß ihnen eine Bedeutung für die Genese der akuten allgemeinen Miliartuberkulose zukommen kann. Ribbert ist allerdings anderer Ansicht. Nach ihm entstehen die Bazillenhaufen so, daß einzelne in die Kapillaren gelangte Bazillen dort haften bleiben, bei vorhandener Disposition sich außerordentlich stark vermehren. Von diesem Haufen reißt der Blutstrom einzelne Bazillen los, führt sie in die Organe, wo sie Miliartuberkel hervorrufen. Nach unseren Beobachtungen erscheint uns diese Entstehungsweise nicht wahrscheinlich. Zunächst haben schon Benda und Schmorl hervorgehoben, daß eine Vermehrung des Tuberkelbacillus im strömenden Blute nach allem, was wir von seinen Lebensbedingungen wissen, auszuschließen ist. Zur Unterstützung dieser Annahme hat Ribbert auf Bendas Lehre von der Entstehung eines Teils der Gefäßtuberkel durch Infektion vom Blutstrome aus (Endangitis tuberculosa) hingewiesen. Nach unserer Meinung mit Unrecht; denn bei der Endangitis tuberculosa setzen sich die Bazillen in der Gefäßwand fest, kommen bei ihrer Vermehrung bis zum Durchbruch mit dem Blut-

strom nicht weiter in Berührung, hingegen sind in Ribberts Fällen die in den Kapillaren sitzenden Bazillen fortwährend vom Blutstrom umspült, haften nicht in der Gefäßwand, die, wie Ribbert selbst angibt, keine Veränderungen zeigt. Daher meinen wir mit Benda, daß die Pfröpfe in ihrer vorliegenden Gestalt durch Embolie in die Kapillaren gelangt sind, also als Folgen eines bereits stattgefundenen Einbruches zu betrachten sind. Diese Ansicht glauben wir auch dadurch stützen zu können, daß man ebensolche Bazillenpfröpfe speziell in den Nieren und Gehirnkapillaren vorfindet, wenn man Kaninchen Tuberkelbazillen in das linke Herz einspritzt. Solche Versuche wurden von Lubarsch und Otto Schulze in großer Zahl vorgenommen, um die so hervorgerufene akute Miliartuberkulose der Tiere zu studieren. Hier handelte es sich sicher um Embolien der auf künstlichen Nährböden ziemlich fest aneinanderhaftenden Bazillen.

Als zweite Bazillenproliferationsstelle, von der aus dem Blute Tuberkelbazillen mitgeteilt werden, nennt Ribbert die zuerst entstehenden Miliartuberkel der Lungenspitze. Nach seiner Ansicht entleeren diese ihren spärlichen Bazilleninhalt in fortwährenden Schüben durch Durchbruch in die kleinen Lungengefäße.

Wir haben weiter oben bereits besprochen, daß die primäre Entstehung von Miliartuberkeln in der Lungenspitze, die Bevorzugung der Lungenspitze bei hämatogener Infektion, wie sie Ribbert annimmt, recht fraglich ist. Auf diesen Punkt wollen wir hier nicht noch einmal eingehen. Sodann vermissen wir bei Ribbert die Angaben, ob in allen Fällen von akuter allgemeiner Miliartuberkulose diese kleinen Gefäßtuberkel nachweisbar waren oder wenigstens in den Fällen, die uns unerklärt erscheinen, weil ein Weigertscher Gefäßtuberkel nicht nachweisbar war. Nach den Erfahrungen von Herrn Prof. Lubarsch und besonderen daraufhin vorgenommenen Untersuchungen gerade solcher Fälle, in denen kein größerer tuberkulöser Gefäßherd als Quelle der akuten Miliartuberkulose entdeckt wurde, findet man diese kleinen Gefäßtuberkel bei akuter miliarer Tuberkulose im ganzen selten. Ob sie wirklich, wie Ribbert annimmt, immer durch Übergreifen des tuberkulösen

Prozesses von dem Lungengewebe auf die Gefäßwand entstanden sind, erscheint nach dem Befunde fraglich. Ihrer anatomischen Gestalt nach entsprechen sie den Intima- und Ductus-Tuberkeln, wie man sie stromabwärts eines großen Einbruches findet, sind daher, wie wir meinen, ebenso wie diese durch Ansiedlung der Bazillen in der Gefäßwand entstanden. Will man ihnen eine Bedeutung für die Entstehung der Miliartuberkel der anderen Organe zusprechen, so müßte man ihr größeres Alter beweisen.

Der Hauptgrund gegen die Ribbertsche Auffassung scheint mir jedoch in folgender Überlegung zu liegen: Während ein infektionsfähiger Weigertscher Gefäßtuberkel noch nie ohne Miliartuberkulose gefunden worden ist, findet sich mikroskopisch nachweisbar Endarteriitis tuberculosa besonders in den Lungen keineswegs selten ohne eine Spur von disseminierter Tuberkulose, geschweige denn akuter Miliartuberkulose. Eine derartige Endarteriitis tuberculosa ist bei ausgedehnten chronischen Lungentuberkulosen oft zu finden. Als Beweis für diese Behauptung führen wir 4 Fälle von vorgeschrittener Lungentuberkulose an, bei denen die Lunge mikroskopisch untersucht sucht wurde. Die Untersuchung geschah seinerzeit ohne jede Bezugnahme auf die Ribbertschen Angaben, die Fälle sind keine ausgesuchten.

I. S. W., 37 Jahre. S.-Nr. 335, 1901.

Diagnose: Ausgedehnte peribronchitische Herde und Pneumonia caseosa beider Lungen. Eitrige Bronchitis, Pleuritis adadhaesiva et serofibrinosa rechts. Zum Teil verkäste Tuberkel in beiden Tonsillen, besonders in der linken. Tuberkulöses Ulcus des linken wahren Stimmbandes. Submiliare Tuberkel der Nieren, teils in alten Narben derselben, teils unabhängig davon. Submiliare Tuberkel und braune Atrophie der Leber. Ausgedehnte ulcerierende Tuberkulose des ganzen Ileums und des Dickdarmes bis in das Rectum hinein. Hyperämie und Schwellung der mesenterialen Drüsen. Verfettung der Aortenintima. Braune Atrophie des Herzmuskels. Foramen ovale noch durchgängig, Hydrocephalus internus und externus. Ödem des Gehirns. Rotes Knochenmark.

Mikroskopisch fanden sich sowohl in Schnitten, die vom Oberlappen, sowie in solchen, die vom Unterlappen stammten, mehrere kleine Arterien in erheblicher Weise verändert. An einzelnen Stellen bestand eine von der Nachbarschaft übergreifende, zunächst als Periarteriitis auftretende

tuberkulöse Erkrankung, die unter Lockerung und Durchbrechung der Intima in Form von riesenzellenhaltigen Tuberkeln in das Gefäßlumen sich vorschiebt. An anderen Arterien wurde dagegen nur eine zum Teil sogar obliterierende Endangitis tuberculosa gefunden. In einigen der Gefäßherde fanden sich auch vereinzelte Tuberkelbazillen.

II. W., 33 Jahre. S.-Nr. 378, 1902.

Diagnose: Käsige tuberkulöse Peribronchitis beider Lungen mit käsiger rechtsseitiger Bronchitis und großen Kavernen im rechten Ober- und Unterlappen. Beginnende käsige Pneumonie, besonders im linken Oberlappen. Lungenödem. Fibrinös-hämorrhagische Pleuritis. Pleuraadhäsionen. Tuberkulose der bronchialen und tracheobronchialen Lymphknoten. Tuberkulöse Geschwüre der Luftröhre und des Kehlkopfes. Alte tuberkulöse Geschwüre des Ileum und Coecum. Starke Milzschwellung, Stauungs- und Fettleber. Kalkinfarkte der Pyramidenspitzen. Tuberkulöse Apendicitis. Rotes Knochenmark.

Der mikroskopische Befund ist hier im wesentlichen wie im vorigen Falle, nur fehlen die rein endangitischen Herde; wo es auf einigen Schnitten zunächst den Anschein hat, als wären sie vorhanden, zeigt sich beim Weiterschneiden ein Zusammenhang mit Adventitiaerkrankung und der Tuberkulose des benachbarten Lungengewebes. T. B. wurden hier nicht gefunden.

III. A. L., 31 Jahre. S.-Nr. 442. 1902.

Diagnose: Ulceröse Tuberkulose beider Lungenspitzen mit disseminierter tuberkulöser Peribronchitis. Tuberkulöse Bronchitis im linken Oberlappen. Linksseitige tuberkulöse Pleuritis mit fibrinös-hämorrhagischer Exsudation. Bronchopneumonische Herde beider Unterlappen und keilförmige käsige Herde des Mittellappens. Lungenödem. Pleuraadhäsionen. Tuberkulöse Geschwüre des Magens und Dünndarmes. Solitärtuberkel der Milz. Vereinzelte Miliartuberkel der Nieren, Erweiterung der Herzventrikel, Schlaffheit der Herzmuskulatur, starke chronische Endarteriitis der Aorta, Milzschwellung, rotes Knochenmark.

Mikroskopisch fanden sich in diesem Falle bei weitem die zahlreichsten Gefäßherde und zwar ganz ebenso wie im ersten Falle, auch rein endangitische tuberkulöse Erkrankungen. Im Mittellappen waren im Bereich der keilförmigen käsigen Herde zahlreiche Arterienäste tuberkulös erkrankt und obliteriert. Tuberkelbazillen fanden sich hier teils in periarteriitischen Herden, teils in noch offenen endangitischen, stets aber ganz vereinzelt.

IV. V. B., 19 Jahre. S.-Nr. 22, 1903.

Diagnose: Ausgedehnte beiderseitige ulceröse Lungentuberkulose mit zahlreichen bronchiektatischen Kavernen in

beiden Oberlappen und käsigen peribronchitischen Herden in dem Unterlappen. Ausgedehnte tuberkulöse Geschwüre der Trachea und der Stimmbänder. Beiderseitige Pleuritis adhaesiva chronica et exsudativa. Ausgedehnter, tuberkulös-geschwüriger Zerfall der Solitärfollikel und Peyerschen Haufen im Jejunum und Ileum. Tuberkulöse Geschwüre in großer Zahl an der Klappe. Tuberkel der linken Niere. Hochgradige Fettinfiltration beider Nieren. Hypertrophie der Milz. Ausgedehnte hämorrhagische Erosionen des Magens und Anfangsteiles des Duodenums. Rotes Knochenmark.

Mikroskopischer Befund: Im wesentlichen mit dem Falle II übereinstimmend.

In diesen 4 Fällen von chronischer Lungentuberkulose ist demnach von hämatogen entstandenen tuberkulösen Veränderungen wenig zu finden, trotz der Endarteriitis tuberculosa, die in allen Fällen vorhanden war. In S.-Nr. 378, 1902, fehlt jede hämatogene Ausbreitung, S.-Nr. 335, 1901 und 442, 1902, weisen wenige Miliartuberkel und Solitärtuberkel einige Organe auf, S.-Nr. 222, 1903, nur Tuberkel der einen Niere. Derartige Herde finden sich aber keineswegs nur bei ausgedehnter chronischer Lungentuberkulose, sondern, wie ja auch Aufrecht hervorgehoben hat, in Fällen, wo nur vereinzelte käsig-tuberkulöse Herde in der Lunge sitzen. Herr Prof. Lubarsch hat, wie er mir neuerdings mitteilt, auch in einem Falle, wo überhaupt nur 2 etwa kirschkerngroße tuberkulöse Herde im Unterlappen der linken Lunge vorhanden waren, mehrere der Ribbertschen Gefäßherde in der unmittelbaren Nachbarschaft dieser Partien gefunden. Sehr wichtig für die Deutung dieser Befunde ist es nun, daß gerade in solchen Fällen von akuter miliarer Tuberkulose, in denen die Lunge ganz frei von älteren tuberkulösen Herden waren (unsere Fälle A. 9 und 10) trotz Untersuchung der verschiedensten Stellen aus Ober- und Unterlappen keine Ribbertschen Gefäßherde gefunden wurden. Gerade diese Vergleichsobjekte machen es doch wahrscheinlicher, daß nicht die tuberkulösen Herde des Lungengewebes von den Gefäßherden aus entstehen, wie Aufrecht und Ribbert wollen, sondern umgekehrt diese von den Lungenherden aus. Diese Fälle lassen sich auch als Beweis gegen die von Ribbert gelehrte Prädisposition der Lungenspitzen bei hämatogener Infektion verwerten, da

die auf dem Blutwege entstandenen tuberkulösen Veränderungen, soweit solche überhaupt vorhanden sind, nicht in der Lungenspitze sitzen, sondern sich ganz regellos zerstreut im Körper vorfinden. Wir sehen also, solche tuberkulöse Herde sind häufig, sie führen oft überhaupt nicht zur disseminierten Tuberkulose, höchstens sind sie imstande, einige wenige Miliartuberkel oder Solitärtuberkel hervorzurufen.

Eine derartige Wirkung kann man verstehen, weniger aber begreifen, wie von den Ribbertschen kleinen Herden — denen die in den oben erwähnten Fällen gefundenen Gefäßherde vollkommen entsprechen — das Bazillenmaterial geliefert werden kann, welches in allen Organen offenbar annähernd gleichzeitig tausende von Miliartuberkeln hervorruft. Augenscheinlich hat Ribbert selbst empfunden, daß die von ihm angegebenen Infektionsquellen an ihren Wirkungen gemessen als kaum zureichend bezeichnet werden müßten. Er hat daher eine sehr starke Vermehrung der Bazillen angenommen und für diese eine ganz besondere individuelle Disposition verantwortlich gemacht. Nun wird zwar wohl von den wenigsten Klinikern und pathologischen Anatomen die Bedeutung der individuellen und zeitlich verschiedenen Disposition für die Genese der Lungentuberkulose und der Tuberkulose überhaupt geleugnet werden können, und daß das von Herrn Prof. Lubarsch sicher nicht geschieht, braucht bei seiner bekannten Stellung zu dieser Frage kaum noch betont zu werden, aber um diese Disposition handelt es sich bei Ribbert gar nicht, sondern förmlich um eine besondere Disposition für akute Miliartuberkulose. Alles, was man ihm zunächst einwenden könnte und worauf Weigert ja schon in seinen Arbeiten aus dem Jahre 1877 hingewiesen hat, daß nämlich die akute allgemeine Miliartuberkulose für gewöhnlich gerade bei geringer Lungenaffektion und nur ganz ausnahmsweise bei typischer Phthise auftritt, ist Ribbert wohlbekannt. Er will das jedoch dadurch erklären, daß gerade bei einem mehr chronischen Verlauf einer tuberkulösen Lokalerkrankung durch eine Art natürlicher Tuberkulinisierung des Organismus eine erhöhte Widerstandsfähigkeit geschaffen würde. Nur wenn eine solche Immunisierung ausbliebe, oder eben eine ganz besondere Disposition — man muß im Sinne Ribberts sagen zur

Vermehrung von Tuberkelpilzen in der Blutbahn — vorhanden wäre, bräche auf die von ihm geschilderte Weise die Miliartuberkulose aus. Allein hier wird in der Tat mit wenig bewiesenen und überhaupt sehr schwer beweisbaren Annahmen gerechnet. Zunächst ist es doch kein Zweifel, daß die akute allgemeine Miliartuberkulose oft genug an recht lange bestehende lokalisierte käsige Herde (der Nebenniere, Lymphknoten, Lunge, des Knochensystems) anschließt, und es ist gar nicht einzusehen, warum nicht hier eine erheblichere Immunität des ganzen Körpers bestanden haben sollte, wie in den Fällen progressiver Lungentuberkulose. Gerade die Begrenztheit des Primärprozesses spricht doch hierfür, und zur Tuberkulinisierung des Organismus — nebenbei bemerkt, auch eine noch wenig bewiesene Annahme — wäre doch genügend Zeit gewesen. Ferner ist kein Zweifel, daß der Tuberkelpilz in erster Linie ein Gewebsparasit und kein Blutparasit ist, ja ob er letzteres überhaupt je werden kann, ist noch strittig. Gerade für die akute allgemeine Miliartuberkulose dürfte die Ribbertsche Annahme einer Disposition überflüssig erscheinen. Die natürlichen und erworbenen Widerstände gegen die Tuberkelpilze werden eben überwunden dadurch, daß auf einmal und wiederholt eine mächtige Einfuhr dieses Mikroorganismus in die Blutbahn stattfindet und so eine Überschwemmung des ganzen Körpers mit Tuberkelbazillen und Tuberkelgift hervorgerufen wird — wie ja auch das Experiment zeigt, daß, bei direkter Einspritzung pathogener Keime in die Blutbahn, auch relativ sehr widerstandsfähige Tiere der Krankheit erliegen. Nur insofern könnte unseres Erachtens nach bei der akuten allgemeinen Miliartuberkulose die Disposition maßgebend sein, daß sie das Entstehen eines großen tuberkulösen Gefäßherdes begünstigt oder zuläßt. Liegt aber solch ein Käseherd fern vom Blutstrom, so wird nie eine akute allgemeine Miliartuberkulose entstehen können.

Wir können also für die bei weitem häufigeren Fälle, in denen ein großer bazillenreicher Einbruch konstatiert wurde, der Disposition keine Wichtigkeit beimessen. Der kausale Zusammenhang erscheint uns so durchsichtig wie im Experimente, bei dem eine Tuberkelbazillenkultur direkt in die Blutbahn gespritzt wird. Zu erörtern wäre nur, ob in den 5 bis 10 p. c.

negativen Fällen die Krankheit so entsteht, daß wenig Infektionsmaterial und große Disposition denselben Effekt hervorbringen, wie sonst eine große Masse Infektionsmaterial bei nicht in Betracht gezogener Disposition. Theoretisch müßte man diese Möglichkeit wohl zugeben, wenigstens für die Fälle, in denen eben der Gefäßherd nicht gefunden wird.

Wir meinen jedoch, es liegt auch für diese 5 p. c. Fälle keine Veranlassung vor, zu der Ribbertschen Theorie seine Zuflucht zu nehmen.

Man könnte die Fehlresultate, wie wir glauben ohne Zwang, folgendermaßen erklären: Bei einem Teil der negativen Fälle kann man annehmen, daß der Gefäßherd übersehen wurde, was bei der Schwierigkeit der Technik, der Unmöglichkeit, alle Venen zu durchsuchen, auch dem geübtesten Obduzenten vorkommen kann. Jedenfalls erscheint es uns in dieser Hinsicht bezeichnend, daß die Statistiken der einzelnen Autoren fortschreitend größere Zahlen positiver Befunde bezüglich der Gefäßtuberkel angeben.

Ein anderer Teil der Fehlresultate erklärt sich mit großer Wahrscheinlichkeit folgendermaßen: Es gibt Fälle von chronischer Allgemeintuberkulose, die dem Bilde der akuten allgemeinen Miliartuberkulose sehr nahe kommen. Solche Fälle sind, wie auch Benda hervorgehoben hat, als akute allgemeine Miliartuberkulose zuweilen angesehen worden, und bei ihnen hat man vergeblich nach einem großen Gefäßherd gesucht. Sie haben die Statistiken verschlechtert. Benda nennt diese Fälle progressive Allgemeintuberkulose und weist darauf hin, daß man sie bei kleinen Kindern besonders häufig findet.

Wir meinen nun, daß aus diesen Momenten hauptsächlich es sich erklärt, daß Ribbert in seiner Statistik eine so geringe Anzahl positiver Befunde bezüglich der Gefäßtuberkel angibt, ganz im Gegensatz zu anderen Autoren.

Eine gewisse Ähnlichkeit einzelner Formen der menschlichen Allgemeintuberkulose mit der akuten allgemeinen Miliartuberkulose ist ja vorhanden. Aber bereits Weigert hat drei Formen der menschlichen Allgemeintuberkulose unterschieden, trennte 1. die akute Allgemeintuberkulose von den 2. Übergangsformen, 3. von der chronischen Allgemeintuberkulose.

Aus der Definition, die Weigert von diesen drei Gruppen gibt, besonders deutlich aus ihrer Gegenüberstellung ist zu erkennen, welche Formen Weigert allein als akute allgemeine Miliartuberkulose bezeichnet wissen wollte. Die annähernd gleiche Größe der miliaren Knötchen, ihre gleichmäßige Verteilung sind die Charakteristica der akuten allgemeinen Miliartuberkulose, und nur für diese gilt Weigerts Theorie, bei deren Kritik man sich an Weigerts Definition wird halten müssen.

Was Ribbert über die Größendifferenz der einzelnen Tuberkel, über das Fehlen großer Gefäßherde sagt, wird man ebenso wie seine Theorie gelten lassen können, aber nicht für die akute allgemeine Miliartuberkulose, die erste Form Weigerts, sondern als Erklärung für eine mögliche Entstehung der beiden anderen Formen. Von diesen sagt ja Weigert selbst: „Die Übergangsform hat man vom Standpunkte der Infektionstheorie so aufzufassen, daß bei ihr geringe Mengen von Tuberkelgift in spärlichen Schüben ins Blut treten."

„Bei der chronischen allgemeinen Tuberkulose ist eine akute Überschwemmung des Körpers mit Tuberkelgift nicht vorauszusetzen . . . ." Für diese chronische Form der generalisierten Tuberkulose durfte also wohl die Häufigkeit des Gifteintrittes das ersetzen, was bei der akuten die Reichlichkeit der schädlichen Materie in den spärlichen Schüben bewirkt. Die Tuberkelherde, die hier das Gift in das Blut bringen, müssen demnach kleinere sein, die man wohl nur ausnahmsweise finden wird."

Eine Art von derartigen kleinen Herden nachzuweisen, ist Ribbert eben gelungen; denn natürlich ist ohne weiteres zuzugeben, daß von den von ihm beschriebenen Intimatuberkeln Bazillen in das Blut treten können und, an anderen Stellen deponiert, neue Knötchen hervorzurufen imstande sind. Nur ist dies ein seltenes Vorkommnis, wie die oben wiedergegebenen Fälle von chronischer Lungentuberkulose zeigen; vermutlich geht ein Teil der einzeln ins Blut gelangten Bazillen zugrunde. Außerdem wird sich ein solcher Prozeß, wenn wirklich Tuberkel entstehen, äußerst langsam abspielen müssen: es werden daher neben frischen Knötcheneruptionen sich deutlich ältere finden, es werden nicht alle Organe gleichmäßig ergriffen sein

können, kurz: wir werden, wenn der Tod nach längerer Zeit eingetreten ist, ein anatomisches Bild erhalten, wie es eben die chronische Allgemeintuberkulose oder die Übergangsformen bieten.

Im allgemeinen sind die drei Formen der generalisierten Tuberkulose leicht voneinander zu trennen. Eine Ausnahme macht hierin die chronische Allgemeintuberkulose, wie man sie außergewöhnlich häufig bei kleinen Kindern findet. Aber die Ähnlichkeit geht nicht so weit, daß die Kindertuberkulose nicht von der echten akuten allgemeinen Miliartuberkulose getrennt werden könnte und müßte. Auch bei kleinen Kindern kommt akute allgemeine Miliartuberkulose vor, wie die oben wiedergegebenen Fälle zeigen. Hier findet man auch Weigerts Gefäßtuberkel, die bei der chronischen Allgemeintuberkulose der Kinder (wir werden unten einige Protokolle wiedergeben), soviel mir bekannt, stets vermißt werden. Übrigens hat auch Weigert bereits die Sonderstellung der Kinder-Allgemeintuberkulose erkannt.

Die Ähnlichkeit der Kinder-Allgemeintuberkulose mit der akuten allgemeinen Miliartuberkulose hat also nach unserem Erachten dazu geführt, daß bei einigen Autoren der Prozentsatz der gefundenen Gefäßtuberkel ein zu geringer war. Andererseits ist diese Ähnlichkeit auch daran schuld, daß Baumgarten glaubte, durch Einspritzung von Tuberkelbazillen bei Kaninchen (nicht direkt in die Blutbahn) akute allgemeine Miliartuberkulose erzeugt zu haben, ohne daß sich ein Weigertscher Gefäßtuberkel fand. Dieses Experiment Baumgartens beweist unseres Erachtens nach absolut nicht, daß akute allgemeine Miliartuberkulose ohne großen Gefäßherd oder ohne direktes Gelangen der Bazillen in das Blut experimentell bei Kaninchen hervorgerufen werden kann. Denn diese „Kaninchentuberkulose“ ist nicht mit akuter allgemeiner Miliartuberkulose identisch, sondern gleicht in vieler Hinsicht der eben erwähnten Kindern-Allgemeintuberkulose. Wegen dieser Übereinstimmung könnte man die Baumgartensche Theorie für die chronische Allgemeintuberkulose der kleinen Kinder gelten lassen, nicht aber für die akute allgemeine Miliartuberkulose. Baumgarten lehrt nämlich, daß „bei stürmischer Bazilleninvasion und Propagation der Bazillen in Lymphdrüsen frühzeitig genug hin-

reichend viel Bazillen die ausführenden Lymphgefäße erreichen, um eine Drüse nach der anderen erfolgreich zu infizieren und von der letzteren zwischen Impfort und Ductus thoracicus eingeschalteten Drüse aus in zur Herbeiführung von akuten Allgemeintuberkulosen genügender Menge in den Brustlymphgang eindringen." Benda nimmt denselben Standpunkt wie wir ein. Er bezeichnet „Kaninchen- und Kinder-Allgemeintuberkulose" als etwas floride chronische Tuberkulosen, gibt ihnen den Namen „progressive Allgemeintuberkulose".

Die Berechtigung, die Kinder-Allgemeintuberkulose streng von der akuten allgemeinen Miliartuberkulose zu trennen und die Möglichkeit dieser Trennung dürfte am besten durch Wiedergabe einiger Protokolle von Allgemeintuberkulose kleiner Kinder dargetan werden.

M. M., ½ Jahr. S.-Nr. 136. 1902.

Kleine Leiche eines ½ Jahr alten Mädchens von starker Abmagerung.

Lungen stark ausgedehnt, frei. Mediastinale Lymphknoten deutlich vergrößert und verkäst. Hals- und Brustorgane werden im Zusammenhang herausgenommen. Ductus thoracicus nicht erweitert, ohne Besonderheit.

Linke Lunge groß, läßt unter stark geröteter Pleura zum Teil über linsengroße gelbliche Hervorragungen erkennen, um die herum eine starke Rötung besteht. Auf dem Durchschnitt Lunge blutreich, im ganzen lufthaltig, aber von zahlreichen käsigen, deutlich um die Bronchien herum gruppierten Herden durchsetzt, die besonders im Unterlappen ziemlich isoliert stehen. Das zwischen den Herden gelegene Lungengewebe ist ödematös und hier und da auch dunkelrot, etwas eingesunken und luftleer. Vereinzelt sind auch in der Lungensubstanz eingesprengte graue Knötchen vorhanden.

In den Bronchien zäher Schleim. Die Schleimhaut stark gerötet, Lymphknoten durchfeuchtet, blutreich, ohne Besonderheiten. Arterien enthalten dunkles, flüssiges und geronnenes Blut. Die bronchialen Lymphknoten blutreich, etwas vergrößert.

Die rechte Lunge schwerer und größer als die linke. Auch hier die Pleura verändert wie links. Nur stehen hier die tuberkulösen Herde dichter, auch die Pleura stärker gerötet. Hier fällt schon beim Herausnehmen auf, daß die Hilusdrüsen in total verkäste feste Masse umgewandelt sind.

Die tuberkulösen Herde stehen im Oberlappen und Unterlappen dicht, sind erbsengroß; das dazwischen liegende Gewebe ist luftleer, fest, zum Teil dunkelrot. Die großen Bronchien der Hilusgegend sind von den käsigen Drüsen dicht umgeben und eingeengt.

Schleimhaut sehr stark gerötet und mit Schleim bedeckt, zum Teil von gelbem käsigen Material eingenommen. Es finden sich in den kleinen Bronchien des Unterlappens kleine Defekte, Halslymphknoten in großer Ausdehnung verkäst.

Milz auf dem Durchschnitt blutreich, mit einigen stecknadelkopfgroßen und über linsengroßen Tuberkeln. Die peripankreatischen und periportalen Lymphknoten vergrößert, fest und von größeren und kleineren käsigen Herden durchsetzt. Auch die mesenterialen Lymphknoten zum Teil von käsigen Herden durchsetzt.

Diagnose: Tuberkulöse Peribronchitis und Bronchopneumonie beider Lungen. Tuberkulöse Bronchitis der rechten Lunge. Beiderseitige tuberkulöse Pleuritis. Ausgedehnte käsige Tuberkulose der Hilus-, tracheobronchialen, mediastinalen Lymphknoten, sowie der retroperitonäalen, periportalen und mesenterialen Lymphknoten. Tuberkel der Schilddrüse. Milz, beider Nieren, Leber. Verkäste Follikel des Ileums. Tuberkulöse Salpingitis, tuberkulöse eitrige Meningitis, Solitärtuberkel des Gehirns. Solitärtuberkel der Harnblase. Stauungsleber und Stauungsmilz. Thrombose im Plexus uterinus.

W. D. 1½ Jahr. S.-Nr. 156. 1902.

Leiche eines Mädchens von im ganzen blasser Hautfarbe, sehr starker Abmagerung. Rücken bis Gesäß zahlreiche linsen- bis markstückgröße rundliche, zum Teil gezackte und auch unregelmäßig gestaltete Defekte mit stark gerötetem Grunde, hie und da leicht gelblicher Belag. Im Nacken traten die cervikalen Lymphknoten stark hervor, am Hinterkopf kleine, fast verheilte Defekte und eine fast kirschgroße Hervorragung, aus der sich beim Einscheiden gelblich-zäher Eiter entleert. Auch aus der Nase fließt Eiter.

Beide Lungen sind mit der costalen Pleura verklebt, die linke auch mehrfach strangförmig verwachsen. Beide Pleurahöhlen leer.

Die linke Lunge groß und besonders im Oberlappen schwer. Pleura mit zahlreichen feinkörnigen Beschlägen bedeckt, auf dem Durchschnitt der Oberlappen fast vollkommen luftleer und in ein käsiges, zum Teil auch nur grau hepatisiertes Gewebe umgewandelt. Nahe der Lingula befindet sich eine unregelmäßig gestaltete walnußgroße Höhlung mit im ganzen glatter Wandung und derbem käsigen Inhalt.

Die Unterlappen noch lufthaltiger, von zahlreichen konfluierenden tuberkulösen peribronchitischen Herden eingenommen, zwischen diesen lufthaltiges Gewebe. Hiluslymphknoten stark vergrößert und fast in ganzer Ausdehnung von käsigen Einlagerung durchsetzt. Schleimhaut der Bronchien stark gerötet mit eitrigem Schleim bedeckt.

Rechte Lunge mit feinkörnigen Beschlägen bedeckt. Durchschnitt blutreich, lufthaltig, mit durch sämtliche Lappen zerstreuten tuberkulösen peribronchitischen Herden. Bronchiale Lymphknoten und Bronchien wie links. Die Tracheabronchialen, mediastinalen, jugularen und submentalen

Lymphknoten sind in ganzer Ausdehnung vergrößert und von käsigen Massen durchsetzt.

Milz mit der Nachbarschaft stark verwachsen. Kapsel sehr stark verdickt mit zahlreichen käsigen und grauen Knötchen von Linsen- bis fast Erbsgröße. Auf dem Durchschnitt von dunkelroter Farbe und von über stecknadelkopfgroßen gelben Knötchen durchsetzt.

Auch die präperitonäalen und peripankreatischen Lymphknoten sind verkäst.

Diagnose: Chronische Allgemeintuberkulose, ausgedehnte, käsige Pneumonie und Peribronchitis beider Lungen, käsige Tuberkulose des gesamten lymphatischen Apparates, tuberkulöse Darmgeschwüre, chronische tuberkulöse Peritonitis, tuberkulöse Pleuritis, disseminierte Tuberkulose der Milz und der Leber, vereinzelte Tuberkel beider Nieren. Tuberkulöse Salpingitis, schwere Rachitis, ausgedehnte Furunkulose der Haut.

W. C., 4 Jahr. S.-Nr. 244. 1902.

Mädchen von im ganzen zartem Knochenbau von mäßiger Abmagerung.

Beide Lungen sehr stark ausgedehnt, die linke namentlich hinten an der Spitze des Unterlappens stark verwachsen, rechte vollkommen frei, beide Pleurahöhlen leer.

Die linke Lunge von hellroter Farbe, mit einzelnen dunkleren, etwas vorragenden Partien im Unterlappen. Zwischen Unter- und Oberlappen bestehen auch einige strangförmige Verdickungen. In dieser Gegend ragen auch über die Pleura einige käsige Herde hervor.

Auf dem Durchschnitt die Lungen im ganzen lufthaltig, ziemlich blutreich und in ziemlich gleichmäßiger Weise von grauen und graugelblichen, vielfach um die Bronchien gruppierten gelblichen Herden durchsetzt. An der Basis spärlicher vorhanden als an der Spitze. Am Hilus der linken Lunge in den oberen Teilen des Unterlappens sind die Bronchien zum Teil stark erweitert, mit stark geröteter Schleimhaut und vielfach mit Schleim bedeckt.

In den Arterien nur wenig flüssiges Blut. Bronchialen Lymphknoten vergrößert, blutreich, zum Teil leicht anthrakotisch, von grauen und graugelben Partien durchsetzt.

Rechte Lunge ist noch stärker gebläht als die linke.

Auf dem Durchschnitt im ganzen lufthaltig und mäßig blutreich mit zahlreichen graugelblichen vielfach zusammenfließenden Herden in der Spitze, während im Unter- und Mittellappen nur vereinzelt graue, nicht mal stecknadelkopfgroße Herde vorhanden sind.

Schleimhaut der Bronchien mäßig gerötet, auch hier einige Bronchien mäßig erweitert, auch hier bronchiale Lymphknoten wie links.

Ductus thoracicus sehr eng. Tracheobronchialen Lymphknoten von großen käsigen Abschnitten durchsetzt, thoracalen und Halslymphknoten vergrößert geschwellt.

Milz im ganzen klein, ziemlich blutarm, von hellroter Farbe.

Diagnose: Frische tuberkulöse Basal- und Konvexitätsmeningitis mit Hydrocephalus internus und Ependymitis tuberculosa, verkäste und verkreidete Tuberkulose der tracheobronchialen und bronchialen Lymphknoten. Tuberkulöse Peribronchitis und Bronchitis beider Lungen. Bronchektasenbildung im linken Unterlappen. Disseminierte Miliartuberkulose beider Lungen. Links Pleuraadhäsionen, Lungenempyem; Stauung in Nieren, Milz und Leber. Miliartuberkel der Glissonschen Kapsel und des Knochenmarks. Alte tuberkulöse Geschwüre des Dickdarms. Geringe Verfettungen der Aortenintima.

Knabe, 4 Jahr. S.-Nr. 126. 31. 3. 1902.

Kleine Leiche eines Knaben; starke Verkrümmung beider Oberschenkel.

Ellenbogengelenk ist freigelegt. Im Gelenk graurötliche, mit gelblichen Fetzen untermischte Flüssigkeit. Gelenkkapsel stark gerötet, mit zahlreichen grauen und gelblichen Knötchen versehen. Linke Lunge groß, schwer. Die Pleura stark gerötet und vielfach von kleinen Blutungen, sowie grauen und graurötlichen Beschlägen bedeckt. Auf dem Durchschnitt zum größten Teile luftleer und von zahlreichen käsigen und gelatinösen pneumonischen Herden durchsetzt. Im Oberlappen überwiegen diese käsigen pneumonischen und peribronchitischen Herde. Hier finden sich zahlreiche Bronchien mit gelblichem und käsig bröckligem Eiter angefüllt. In den Arterien flüssiges und geronnenes Blut. Lymphknoten am Hilus fast total verkäst.

Die rechte Lunge ebenfalls groß mit stark geröteter Pleura und feinkörnigen grauen Beschlägen besonders an der Spitze. Auf dem Durchschnitt ebenfalls von vermindertem Luftgehalt, ziemlich blutreich. In der Spitze finden sich hier über haselnußgroße, mit gelblich schmierigem Eiter angefüllte Höhlen, um die herum reichlich käsige Partien sich finden. Auch in den übrigen Abschnitten käsig pneumonische und peribronchitische Herde, zwischen denen vielfach luftleere Partien sichtbar sind.

Im übrigen die rechte Lunge wie die linke, nur sind die Hiluslymphknoten nicht total verkäst, sondern nur von einzelnen käsigen Partien durchsetzt, die im stark geröteten Lymphknotengewebe besonders auffallen.

Die sämtlichen Drüsen des Brustraumes und des Halses sind in ähnlicher Weise verändert, so besonders die an der Bifurkation gelegenen und die jugularen, die stark verändert sind und über Bohnengröße erreichen.

Die Milz enthält zahlreiche bis fast linsengroße käsige Knötchen.

Die Lymphknoten des Bauchraumes, besonders die mesenterialen, aber auch die retroperitonäalen vergrößert, blutreich und von zahlreichen Tuberkeln durchsetzt.

Diagnose. Ausgedehnte käsige Bronchitis und Peribronchitis, Pneumonie mit ausgedehnten Bronchektasen. Pleura-

adhäsionen, links fibrinös eitriger Pleuritis; vereinzelte Tuberkel der Milz, Nebennieren, Nieren, der Glissonschen Kapsel. Gallengangstuberkel. Tuberkel der Leber. Solitärtuberkel des Gehirns. Darmtuberkulose. Ausgedehnte Tuberkulose der Bauch- und Halslymphknoten. Linkseitige tuberkulöse Ellenbogenentzündung, fibrinöse eitrige Pericarditis, Miliartuberkel des Femurknochenmarkes. Schwere Rachitis.

J. P., 1½ Jahr. S.-Nr. 121, 1903.

Junge kräftig gebaute Leiche eines Knaben von gutem Ernährungszustand, die mesenterialen Lymphknoten stark vergrößert.

Die linke Lunge im ganzen groß, an der Oberfläche mit zahlreichen grauen und graugelblichen, meist etwas über stecknadelkopfgroßen Knötchen versehen. Der Ductus thoracicus wird zunächst präpariert, erweist sich als ganz eng. Die Venen der linken Lunge enthalten, soweit sie zunächst aufgeschnitten werden, dunkles, flüssiges Blut. Wandung glatt. Die Lungensubstanz ist blutreich und enthält in lufthaltiges Gewebe eingesprengte grau durchscheinende und käsige Knötchen, die zum Teil über stecknadelkopfgroß, zum Teil kaum hirsekorngroß sind, die sowohl im Unter- wie im Oberlappen vorhanden sind, im ganzen aber nicht gleichmäßig das Lungengewebe durchsetzen. Neben diesen miliaren Knötchen befinden sich auch noch grau-gelatinöse und käsige, zum Teil etwa kirschkerngroße Knötchen. Die bronchialen Lymphknoten sind ziemlich groß und von einzelnen grauen Knötchen durchsetzt. Rechte Lunge im ganzen wie die linke. Auch hier ist die Pleura mit zahlreichen ungleichmäßigen grauen Herden übersät. Auch die Lunge weist auf dem Durchschnitt verschieden große graue und gelbliche Knötchen auf, die im Mittellappen vielfach zu feinen Streifen konfluieren und im Oberlappen besonders ungleichmäßig erscheinen. Hier sind in der Spitze eine Reihe von käsigen, über stecknadelkopfgroßen Hervorragungen vorhanden, zwischen denen blutreiches ödematöses Gewebe sich befindet; vielfach fließen diese Herde auch zusammen. Graue Knötchen sind nur ganz vereinzelt in dem Oberlappen nachweisbar, während sich im Unterlappen etwas reichlicher graue durchsichtige Knötchen finden, die meist etwas größer als die des Oberlappens sind, doch finden sich auch hier größere, zusammenfließende, käsige Herde. Lungengewebe ödematös, die bronchialen Lymphknoten sind gerötet, sonst o. B.

Der Ductus thoracicus ist sehr eng, enthält leicht gerötete Flüssigkeit, nirgend (auch nicht an der Cisterna Chyli) erweitert. Die Venen des Halses enthalten dünnflüssiges Blut. Vena cava superior et inferior von vollkommen glatter Intima. Auch in den übrigen Venen, die eingehend nachgesehen werden, keine tuberkulösen Herde. Die Halslymphknoten sind in großer Ausdehnung vergrößert, induriert und von käsigen Abschnitten durchsetzt, während die mediastinalen nur gerötet und hier und da von kleinen grauen Knötchen durchsetzt erscheinen. Die Kehlkopf- sowie die Luftröhrenschleimhaut ist mit graugelblichen und grau-

weißlichen Membranen bedeckt, die sich leicht entfernen lassen und bis in die Bronchien hineinreichen. Im Gebiete einer Tracheotomiewunde, die vom zweiten bis fünften Trachealknorpel reicht, sind die Membranen besonders dick. Diphtheriebazillen nachgewiesen.

Milz etwas vergrößert. An der Kapsel treten eine Reihe von grauen, etwa hirsekorngroßen und mehr gelblichen, über stecknadelkopfgroßen Herden hervor. Auf dem Durchschnitt ist die Milz blutreich, mit zahlreichen grauen und graugelblichen, ungleichmäßig großen (stecknadelspitz- bis über stecknadelkopfgroßen) Herden durchsetzt.

Leber mit zahlreichen, ungleichmäßig großen (vielfach über stecknadelkopfgroßen) Knötchen durchsetzt.

Mesenteriale Lymphknoten außerordentlich stark vergrößert, einzelne eigroß; auf dem Durchschnitt fest, vielfach von käsigen Partien durchsetzt.

Knochenmark rot, von einzelnen Knötchen durchsetzt.

Diagnose: Disseminierte allgemeine subakute Miliartuberkulose. Beiderseits tuberkulöse Peribronchitis der Lungen und vereinzelte tuberkulös-pneumonische Herde. Ausgedehnte käsige Tuberkulose der Halslymphknoten und mesenterialen Lymphdrüsen. Tuberkulöse Peritonitis, besonders Perihepatitis, spärliche Miliartuberkel der Lungen, reichlichere der Pleuren. Disseminierte der Leber, Milz. Vereinzelte Tuberkel der Nieren und des linken Hodens. Tuberkulöse Darmgeschwüre. Miliartuberkel des Knochenmarks. Vereinzelte Tuberkel der Pia mater. Pseudomembranöse Laryngitis und Tracheitis (Dyphtherie), Tracheotomiewunde; leichte Rachitis.

Aus den Protollen ist die Eigenart der Allgemeintuberkulose der kleinen Kinder ersichtlich. Ihr anatomisches Bild gleicht in der Tat bis zu einem gewissen Grade dem der akuten allgemeinen Miliartuberkulose; und doch ist in jedem einzelnen Falle die Unterscheidung von der akuten allgemeinen Miliartuberkulose deutlich genug, um die beiden Formen mit Sicherheit auseinanderhalten zu können; die Übereinstimmung mit dem anatomischen Befunde bei der „Kaninchentuberkulose" ist sehr weitgehend und vor allem auch durch das starke Ergriffensein der Lymphknoten gekennzeichnet.

Ein großer Gefäßherd wurde trotz genauer Durchsuchung der Fälle nicht gefunden, wie dies ja erwartet werden konnte. Kleinste Intimatuberkeln wurden in den darauf untersuchten Fällen in nicht erheblicher Menge und Verbreitung nachgewiesen. Wir sind daher geneigt zu glauben, daß gerade für diese Fälle die Baumgartensche Theorie zutreffend ist.

Auf die Besprechung der einzelnen Fälle einzugehen, erübrigt sich wohl; nur auf den letzten Fall Nr. 121 1903, der erst kurz vor Abschluß dieser Arbeit zur Sektion kam, besonders genau durchsucht ist, möchten wir kurz hinweisen. Will man diesen Fall rubrizieren, so müßte man ihn unter die „Übergangsformen" Weigerts rechnen; denn ein Teil der Organe ist gar nicht oder nur im geringsten Maße an der Knötcheneruption beteiligt. Die Knötchen selbst sind verschieden groß, deutlich verschiedenen Alters. Der vorliegende Fall könnte einen Einblick in die Entstehungsweise der Übergangsformen geben. Das betreffende Kind ist nämlich nicht an Allgemeintuberkulose, sondern an Diphtherie zugrunde gegangen, wir finden also bei der Autopsie die Allgemeintuberkulose in einem Stadium vor, in dem sie noch nicht an und für sich Todesursache war. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, daß das anatomische Bild der chronischen Allgemeintuberkulose viel näher gekommen sein würde, wenn der Tod später an der Tuberkulose selbst eingetreten wäre. Man kann danach vielleicht sagen, eine Übergangsform werden wir dann zu sehen bekommen, wenn das erkrankte Individuum an einer interkurrenten Krankheit oder an Ausbreitung der Tuberkulose auf lebenswichtige Organe oder infolge starker Giftwirkung vorzeitig zugrunde ging. Die Lungen zeigen in diesem Falle neben den Miliartuberkeln in großer Ausdehnung tuberkulöse peribronchitische Veränderungen. Diese sind älter als die Miliartuberkel, sind nicht hämatogenen Ursprungs, sondern müssen als durch Inhalation entstanden angesehen werden.

Fassen wir zum Schluß die Resultate zusammen, die sich aus unserem Material ergeben, so gelangen wir zu folgenden Folgerungen.

1. Bei der akuten allgemeinen Miliartuberkulose läßt sich in ca. 95 p. c. der Fälle ein infektionstüchtiger Weigertscher Gefäßtuberkel nachweisen.

2. Die 5 p. c. negativer Fälle (in denen ein Gefäßtuberkel nicht nachweisbar war) erklären sich durch die Schwierigkeit der Technik, sodann aus der Verwechslung gewisser Formen von chronischer Allge-

meintuberkulose und der Übergangsformen mit der akuten allgemeinen Miliartuberkulose.

3. Gegen die Ribbertsche Theorie spricht,

daß seine Proliferationsstellen nicht konstant nachweisbar sind,

daß sie unzureichend erscheinen,

daß sie ohne akute Miliartuberkulose, ja sogar ohne jede hämatogene Ausbreitung der Tuberkulose gefunden werden.

Wir müssen daher an der Weigertschen Lehre festhalten, daß zur Entstehung einer typischen akuten allgemeinen Miliartuberkulose ein großer infektionstüchtiger Gefäßherd notwendig ist.

4. Es ist hervorzuheben, daß die tuberkulösen Gefäßherde nur ausnahmsweise durch Übergreifen tuberkulöser Herde der Nachbarschaft entstehen, sondern meist durch Ansiedlung vereinzelter hämatogen verschleppter Tuberkelpilze in der Gefäßwand.

5. Es werden relativ häufig mehrere infektionstüchtige Blutgefäßherde gefunden, wodurch zum Teil auch die ungleiche Größe der verschiedenen Miliartuberkel in demselben Organ und in verschiedenen Organen erklärt werden kann.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Lubarsch auch an dieser Stelle für Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit bestens zu danken.

Literatur.

Weigert. Zur Lehre von der Tuberkulose, Dieses Archiv, Bd. 77, und Über Venentuberkel und ihre Beziehungen zur tuberkulösen Blutinfektion. Dieses Archiv, Bd. 82.

Derselbe, Bemerkungen über die Entstehung der akuten Miliartuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 48 und 49, 1897.

Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie, Bd. II, S. 592—598.

Hanau. Dieses Archiv Bd. 108 und Mitteil. a. d. klin. u. med. Institut d. Schweiz, 4. Reihe, Bd. IV, 1896.

Ribbert, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 53 und Über die Ausbreitung der Tuberkulose im Körper, Marburger Programm 1900.

ferner Über die Genese der Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
Benda, Miliartuberkulose in Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, Jahrg. V.
Schmorl, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 33.
Lubarsch, Arbeiten a. d. pathol. Institut Posen, 1901. Eulenburgs enzyklopäd. Jahrbücher, Neue Folge, 2. Jahrg., Artikel Tuberkulose, ferner Fortschr. d. Medizin, 1904, Nr. 16 und 17.
Cornet, Miliartuberkulore in Nothnagels Handbuch.
v. Hanseman, Berliner klin. Wochenschr. 1902, ferner Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft, 1904, außerordentl. Tagung in Berlin.

XIV.

Über latente und ambulatorische Pest.

(Aus dem Biologischen Laboratorium der Regierung, Manila, P. I.)

Von

Prof. Dr. Maximilian Herzog,

z. Z. „Pathologist in the Bureau of Government Laboratories“, Manila, P. I.

(Hierzu Taf. VIII.)

I.

Am 21. August 1903 erstattete der Gouverneur der englischen Kolonie Hongkong, Herr Henry A. Blake an den Kolonialminister von Großbritannien einen offiziellen Bericht über die Pest in Hongkong. Das inzwischen im Druck erschiene Dokument führt den Titel: „Bubonic Plague in Hongkong; Memerandum by H. E. the Governor, on the Result of the Treatment of Patients in their own Houses and in Local Hospitals during the Epidemie of 1903.“ Das Schriftstück des Gouverneurs enthält außerordentlich sensationelle Behauptungen über die Gefahren der Pestverbreitung durch Tiere der verschiedensten Art, darunter auch solche, die nach den Angaben der meisten Beobachter, welche über diesen Gegenstand experimentell gearbeitet haben, für Pest gar nicht empfänglich sind. Weiterhin stellt der Gouverneur, gestützt auf eine mikroskopische Untersuchung von etwa 100 Blutpräparaten, die Behauptung auf, daß es in Hongkong zwischen dem 23. Juni und 10. Juli 1903 mehr als 9000 Chinesen gegeben habe, die

anscheinend völlig gesund waren, in deren Blut indessen Pestbazillen so reichlich vorhanden waren, daß eine einfache mikroskopische Untersuchung ihre Gegenwart demonstrierte. Den Zustand dieser anscheinend gesunden, aber Pestbazillen im kreisenden Blute beherbergenden Chinesen bezeichnet Herr Blake als „latent plague“, latente Pest. Dieser latenten Pest schreibt der Gouverneur es zu, daß die Krankheit in Hongkong nicht auszurotten ist, und daß sie trotz aller ergriffenen Maßregeln immer und immer wieder epidemisch um sich greift.

Um die Ausführungen und die Behauptungen des Gouverneurs völlig in ihrer Tragweite zu würdigen, muß man einige Paragraphen des Memorandums im Wortlaut kennen lernen. Dieselben seien deshalb hier angeführt:

§ 20. Prof. Simpsons Bericht hat uns die Beweise geliefert, daß Schweine, Kälber, Affen, Gänse, Enten, Truthühner, Hühner, Tauben und Ratten empfänglich sind für die Pest, die übertragbar ist durch Nahrungsmittel, durch direkte Inokulation oder durch saugende Insekten. Dieser Liste sind nach den angeführten Untersuchungen noch hinzuzufügen Wanzen, Spinnen, Fliegen und Schwaben. Ich kann ferner angeben, daß Wachteln, die im Markte zum Verkauf auslagen, gleichfalls pestbehaftet befunden wurden. In § 22 S. 100 seines Berichtes bemerkt Prof. Simpson, daß Haustiere oft an chronischer Pest leiden, und er sieht darin einen jener Umstände, durch welche Intervalle zwischen zwei Pestepidemien überbrückt werden.

Seit geraumer Zeit habe ich selbst mir die Ansicht gebildet, daß der Mensch der chronischen Pestinfektion zugänglich ist. Dieselbe kann entweder nach geraumer Zeit aus seinem System verschwinden oder aber, während der Wintermonate latent sein (or continue dormant over the winter months heißt es im englischen Originaltext), um im Frühjahr, wenn die Kurve der Epidemie ansteigt, wieder aktiv zu werden. Bestärkt wurde ich in meiner Ansicht durch die folgenden Beobachtungen. Im August 1899 wurde der Elevatorführer im Queens-Gebäude vom Lift beim Eintreten durch einen Unfall getötet. In seiner Leiche fand man Pestbazillen. Derselbe Befund wurde im März 1901 konstatiert bei einen Arbeiter, der von einem Zuckersack, der aus einer Höhe von 20 Fuß auf ihn herabstürzte, getötet wurde. (Es folgen nun noch mehrere solcher Beispiele. die alle anzuführen kaum nötig sein dürfte).

§ 21. Im Juni d. Js. wies ich Inspektor Gidley an, eine Anzahl Blutpräparate auf Objektträgern, die der Regierungsbakteriologe geliefert hatte, herzustellen. Der Inspektor fertigte die Präparate an, und zwar entnahm er das Blut aufs Geradewohl von Männern, Frauen und Kindern. Die Präparate wurden dem Regierungsbakteriologen Dr. Hunter übergeben. Dieser berichtete, daß er in 5 Präparaten Pestbazillen fand,

weitere 7 Präparate zeigten Bazillen im ziemlicher Zahl, von denen einzelne die bipolare Färbung zeigten. Die Färbung war indessen nicht so deutlich, daß die Bazillen mit Sicherheit als Pestbazillen angesprochen werden konnten. Die Blutpräparate wurden zwischen dem 23. Juni und 10. Juli angefertigt. Seit dem letzten Tage der Entnahme bis zum heutigen Tage sind in jenem Distrikt, aus dem die Präparate stammten, nur drei Pestfälle vorgekommen, und zwar in Individuen, deren Blut vorher nicht untersucht worden war.

§ 22. Ich bin mir wohl bewußt, daß es sich bei der Blutuntersuchung bloß um eine mikroskopische Examination handelte. Allein dieselbe war identisch mit jenen Untersuchungen, auf Grund deren viele Fälle nach dem Kennedy Stadthospital geschickt werden, wo sie dann den typischen Verlauf einer Pestinfektion durchmachen.

§ 23. Wenn wir nun die sieben zweifelhaften Objektträger ganz unberücksichtigt lassen, so ergibt es sich, daß von den aufs geradewohl untersuchten Personen 4,54 p. c. als mit Pestbazillen infiziert befunden wurden, obgleich dieselben anscheinend bei voller Gesundheit waren. Wenn wir unter Ausschluß aller Wohlhabenderen die Kulibevölkerung von Hongkong auf 180000 schätzen, so haben wir unter diesen zurzeit 8172 mit Pest infizierte Personen. Wenn wir für die restlichen 105000 Bewohner nur eine Infektion von einem Viertel der Prozentziffer für die niedrigsten Bevölkerungsklassen annehmen, so erhalten wir eine Gesamtziffer an Infizierten von 9634.

Des weiteren folgen Angaben über die Untersuchung von Ratten, und aus den ihm zur Verfügung stehenden Zahlen glaubt der Gouverneur folgern zu müssen, daß es eine ungesunde Politik sei, den Ratten als den angeblich wichtigsten Verbreitern der Pest das Hauptaugenmerk zuzuwenden.

Übrigens scheint der Gouverneur von der Richtigkeit seiner Hypothese der großen Wichtigkeit und Verbreitung der latenten Pest doch nicht so ganz fest überzeugt zu sein, denn er sagt in der Einleitung zu seinem Memorandum über die Pest in Hongkong:

Meine im § 23 aufgestellte Hypothese kann möglicherweise einer wissenschaftlichen Untersuchung nicht standhalten und mag als die Hypothese eines Laien überhaupt nicht viel ins Gewicht fallen. Ich möchte indessen behaupten, daß es eine Hypothese sei, die der wissenschaftlichen Erforschung wohl wert ist. Man kann manchmal mit einem Glas Wasser einen großen Brand verhüten. Pest kann bei ihrem ersten Auftreten durch Segregation und sorgfältige Desinfektion ausgerottet werden, ist sie aber erst endemisch geworden, so ist dies nicht mehr möglich. Wenn die Hypothese der „schlummernden oder chronischen Pest des Menschen“ schließlich sich als korrekt erweist, so kann man nicht länger daran

glauben, daß eine selbst 10tägige Quarantäne ihr jährliches Wiederauftreten verhindern kann. Noch kann irgend eine praktisch durchführbare Untersuchung abreisender Passagiere verhindern, daß die Seuche von einem Pestzentrum nach anderen Orten verschleppt wird, wenn an jenen anderen Plätzen die Umstände eine Ausbreitung begünstigen. Welches Heilmittel das richtige, welche Maßregeln da vorzuschlagen sind, dies muß ich Männern der Wissenschaft zu bestimmen überlassen. Wenn meine Hypothese indessen zu weiterer Forschung führt, so ist mein Experiment nicht ganz wertlos gewesen.

Es ist kaum nötig besonders zu betonen, daß die ganzen Spekulationen des Gouverneurs einfach in sich zusammenfallen, da eben durch die mikroskopischen Untersuchungen des Regierungsbakteriologen Dr. Hunter, die er an 110 Blutpräparaten vornahm, die Anwesenheit von Pestbazillen gar nicht nachgewiesen wurde. Man kann wohl für rein klinische Zwecke an Färbepräparaten von Blut nach gewissen Bakterien fahnden und auf Grund bestimmter Befunde gewisse Annahmen machen. Wenn es sich aber um wichtige weitgehende Schlüsse von wissenschaftlicher oder allgemein praktischer Bedeutung handelt, so ist eine derartige Methode ganz und gar unzulässig. Nur ganz exakt ausgeführte kulturelle Methoden mit anschließenden Tierexperimenten können als Grundlage einer so weitgehenden Hypothese, wie die des Gouverneurs von Hongkong über die Existenz einer latenten („dormant“) Pest, benutzt werden.

Um die von Herrn Blake auf Grund der Hunterschen Befunde aufgestellte Hypothe hier in Manila zu prüfen, wurden an 245 Eingeborenen und Chinesen dieser Stadt, alle anscheinend in guter Gesundheit, und viele aus Häusern und Quartieren, wo gerade Pestfälle vorgekommen waren, Blutuntersuchungen vorgenommen.[1]) Ehe über diese Untersuchung im Detail berichtet wird, dürfte es angebracht sein, vorher zwei Punkte zu erörtern, nämlich erstens, ob und wann der Pestbazillus überhaupt bei ausgesprochener Pesterkrankung im Blute gefunden wird, und zweitens, inwieweit man davon reden kann, daß in Manila wie in Hongkong die Pest endemisch ist, so daß man hier ähnliche Befunde wie dort zu finden erwarten muß.

[1]) Bie Blutuntersuchungen habe ich unter Assistenz von Herrn Kollegen Charles B. Hare, Bakteriologen im Biologischen Laboratorium, ausgeführt.

Die Deutsche Pestkommission[2] berichtet, daß von ihr im ganzen an 141 Kranken (einschließlich Rekonvaleszenten in der 2. bis 20. Woche) Blutuntersuchungen angestellt wurden, und zwar in der Weise, daß mit einer ausgeglühten Nadel in die gut desinfizierte Fingerkuppe eingestochen und der hervorquellende Blutstropfen auf Agar übergeimpft, sowie auf Deckgläschen ausgestrichen wurde. Wiederholt zeigte sich hierbei, daß das Kulturverfahren ein positives Ergebnis hatte, wo selbst eine äußerst genaue mikroskopische Untersuchung Bazillen hatte vermissen lassen. Von 124 auf der Höhe der Krankheit sich befindenden Patienten wurden bei 81 auch bei wiederholter Untersuchung des Blutes keine Bazillen, bei 10 wurden bei nur einer Untersuchung solche gefunden, bei anderen Untersuchungen nicht und bei 33 Kranken war das Ergebnis stets ein positives. Von den 81 Kranken mit negativem Blutbefunde blieben dagegen 52 am Leben und nur 29 starben. Von den 10 Fällen mit bald positivem, bald negativem Blutbefunde starben 8 und 2 kamen zur Genesung. Interessant ist, daß in einem Falle die Bazillen 2 und 3 Tage vor dem Tode nachzuweisen waren, dagegen 12 Stunden vor dem Tode und bei der Sektion nicht mehr gefunden werden konnten. Bei den 17 Blutuntersuchungen bei Rekonvaleszenten, angestellt in der 2.—16. Woche der Rekonvaleszenz, waren nie Bazillen im Blute nachzuweisen. Zoblotny[3] berichtet, daß man bei experimenteller Tierpest im Blute der pestkranken Tiere Bazillen in großer Zahl findet, daß dieselben indessen beim Menschen viel weniger zahlreich sind, und daß man dieselben überhaupt nicht immer findet. Nach Musehold[4] verfügten Albrecht und Gohn über 122 aus einer größeren Anzahl sorgfältig ausgewählter, klinisch sichergestellter Pestfälle, von denen 55 in vivo den Pesterreger im Blute bald spärlicher, bald reichlicher kulturell nachweisen ließen; 4 von diesen 55 Fällen gingen in Genesung aus, darunter 2 Fälle, bei denen die Pestbazillen im Blute „reichlich“, 2 Fälle, bei denen sie nur spärlich vorhanden waren, Die 51 Gestorbenen hatten am Todestage und einen Tag vor demselben reichlich Pestbazillen im Blute. Cairns[5] machte Studien an dem Blute von Pestkranken während der Glasgower Epidemie im Jahre

1900. Er berichtet über Resultate von intra vitam an später zugrunde gegangenen Patienten gemachten Blutuntersuchungen. In 4 Fällen gaben 3 vom primären Bubo angelegte Kulturen positive Resultate; aber nur in einem der 4 tötlich verlaufenden Fälle gelang es zu Lebzeiten des Patienten eine Pestkultur aus dem Blute zu erzielen, die 3 anderen Fälle waren negativ, obgleich in einem der Fälle an sieben aufeinanderfolgenden Tagen kulturelle Blutuntersuchungen gemacht wurden.

Calvert[6] machte Blutuntersuchungen während der beiden Pestepidemien 1900 und 1901 in Manila. Er berichtet, daß klinische Blutuntersuchungen auf den Pestbazillus unzuverlässige Resultate geben, da ein negativer Befund Pest durchaus nicht ausschließt. Calvert machte seine Untersuchungen in vierstündigen Zwischenräumen, er entnahm das Blut dem Ohrläppchen und prüfte es mikroskopisch und kulturell. Es wurden 36 Fälle, von denen 4 genasen, untersucht. Die Mehrzahl der Fälle in denen der Tod eintrat, wurden seziert und bakteriologisch genau untersucht. Der Autor gibt die folgende Tabelle seiner Befunde: Es waren positiv

24	Stunden	vor	dem	Tode	31	Fälle	= 100%
48	„	„	„	„	7	„	= 22%
72	„	„	„	„	5	„	= 16,12%
96	„	„	„	„	2	„	= 6,45%
120	„	„	„	„	1	Fall	= 3,22%

Die Tabelle ergibt, daß in allen tötlichen Fällen 24 Stunden vor dem Tode die Pestbazillen im Blute nachzuweisen waren, wenn aber früher als so kurz vor dem Exitus nach den Pesterregern gesucht wurde, so waren die Chancen sie zu finden verhältnismäßig gering.

Jennings[7] gibt an, daß es außerordentlich selten vorkommt, daß man Pestbazillen im Blute in größerer Zahl vorfindet, es sei denn unmittelbar vor dem eintretenden Ableben. Die Abwesenheit der Pestbazillen in den frühen Stadien der Krankheit sei die Regel und ein negativer Befund habe daher, soweit eine negative Diagnose in Betracht kommt, keine Bedeutung.

Terni[8] hat vor kurzem sich gleichfalls mit dem Vorkommen von Pestbazillen im Blute beschäftigt und er sagt:

„Die Untersuchung des Blutes ist durchaus nicht sicher, und es erregt Erstaunen, daß Galeotti und andere ihren Wert für die Diagnose der Pest, besonders in den Initialformen, haben behaupten können. In sehr vielen, als pestöse Septikämie diagnostizierten Fällen ist die mikroskopische und bakteriologische Untersuchung des Blutes negativ auch post mortem. und die Bazillen finden sich ausschließlich lokalisiert in den Lymphwegen; auch in den schwersten Formen, in besonders zur Infektion prädisponierten Individuen, finden sich die Bazillen im Blute immer in sehr beschränkter Zahl, niemals vergleichbar mit dem, was in der Infektion anderer septischer Keime, wie z. B. des Milzbrandbazillus oder des Diplokokkus vorkommt. und nur in der Periode des Todeskampfes kann man eine außerordentliche Vermehrung der Bazillen im Blute wahrnehmen. aber immer in ausnahmsweise seltenen Fällen."

Wir möchten uns diesen Ausführungen von Terni voll und ganz anschließen, und zwar auf Grund histologischer Studien an einer Anzahl zur Sektion gekommener Pestfälle. An Schnitten von verschiedenen Organen, einschließlich der Lymphdrüsen, kann man beobachten, daß auch bei enormer Infektion die Lumina der Blutgefäße von Bazillen frei sind und dies selbst in Lymphdrüsen, deren Parenchym und Lymphbahnen von Bazillen vollgepfropft sind. Man kann in den Nierengefäßen die schwersten Veränderungen, vollständig obliterierende hyaline Thromben vorfinden, ohne auch nur einen einzigen Pestbacillus im Blutgefäßsystem anzutreffen. Überall wo man in Schnitten die Pestbazillen findet, liegen sie in Lymphdrüsen. Lymphspalten und Lymphbahnen. aber nicht in Blutgefäßen. Einzelne Ausnahmen kommen natürlich vor, und in den sogenannten rein septikämischen Fällen mag es frühzeitig zu einem Einbruch in die Blutbahn kommen. Aber die Regel ist dies nicht, sondern die seltene Ausnahme, wie die histologischen Befunde klar dartun.

In allerletzter Zeit hat Powell[9] über die Ergebnisse von Blutuntersuchungen an über 3400 fieberkranken Patienten in Bombay berichtet. In der weitaus größten Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Malaria. 117 Fälle dagegen entfielen auf Pest. Nur in 15 von diesen 117 Fällen konnten die Pest-

bazillen im Blutpräparat mikroskopisch nachgewiesen werden, und wie es scheint, handelte es sich in diesen 15 Fällen ausschließlich oder fast ausschließlich um septikämische Fälle, denn Powell gibt an, er habe zu Anfang des Jahres, aus dem der Bericht stammt, einen eigenartigen Typus septikämischer Pestfälle, deren jeder den Bacillus im Blute nachweisen ließ, beobachtet.

Überblickt man diese der Literatur entnommenen Angaben über Blutuntersuchungen bei Pest, so muß man die Überzeugung gewinnen, daß das Auffinden der Pestbazillen im kreisenden Blute bei klinisch wohlcharakterisierten Pestfällen die Ausnahme und nicht die Regel bildet. Kurz vor dem Tode und bei septikämischen Fällen lassen sich Pestbazillen allerdings durch kulturelle Methoden in der Regel nachweisen. Angesichts dieser nicht zu leugnenden Tatsachen und jener histologischen Befunde, die dartun, daß man es eben bei der Pest in der Regel mit einer lymphogenen und nicht einer hämatogenen Infektion zu tun hat, wäre es in der Tat sehr sonderbar, wenn es an Orten, wo die Krankheit endemisch ist, eine latente hämatogene oder „Schlummerpest" geben sollte.

Die Blutuntersuchungen, die wir hier in Manila gemacht, um diesen Gegenstand zu untersuchen, wurden im ganzen an 245 Eingeborenen und Chinesen vorgenommen, und zwar wurden, soweit es sich durchführen ließ, Personen gewählt, die der Pestverseuchung ganz besonders ausgesetzt gewesen waren, die in verseuchten Distrikten wohnten, oder die direkt mit Pestkranken oder Pestleichen in Berührung gekommen waren.

Daß die Pest wirklich seit mehreren Jahren in Manila endemisch ist, zeigen die folgenden von der Sanitätsbehörde veröffentlichten Statistiken:

Pestfälle in Manila in den Jahren 1900/1904.

1900	Chinesen	Filipinos	Kaukasier	Zusammen	Todesfälle
Januar	3	15	0	18	11
Februar	36	12	0	48	35
März	52	12	0	64	48
April	43	11	0	54	44
Latus	134	50	0	184	138

1900	Chinesen	Filipinos	Kaukasier	Zusammen	Todesfälle
Transp.	134	50	0	184	138
Mai	13	7	2	22	18
Jnni	14	5	0	19	11
Juli	5	8	0	13	7
August	8	9	1	18	11
September	6	0	0	6	9
Oktober	5	2	0	7	5
November	1	0	0	1	0
Dezember	0	1	0	1	0
Gesamtzahlen für 1900	186	82	3	271	199

1901	Chinesen	Filipinos	Kaukasier	Zusammen	Todesfälle
Januar	4	3	0	7	5
Februar	15	11	1	27	20
März	49	14	0	63	51
April	73	38	0	111	91
Mai	97	40	0	137	124
Juni	24	30	1	55	54
Juli	18	20	1	39	38
August	12	16	1	29	26
September	7	4	0	11	12
Oktober	0	0	0	0	0
November	0	0	0	0	0
Dezember	1	4	1	6	6
Gesamtzahlen für 1901	300	180	5	485	427

1902	Chinesen	Filipinos	Kaukasier	Zusammen	Todesfälle
Januar	0	0	0	0	0
Februar	1	0	0	1	1
März	0	1	0	1	1
April	0	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0	0
Juni	1	0	0	1	1
Juli	0	0	0	0	0
August	1	0	0	1	1
September	1	0	0	1	1
Oktober	0	2	0	2	2
November	1	0	0	1	1
Dezember	0	2	0	2	2
Gesamtzahlen für 1902	5	5	0	10	10

1903	Chinesen	Filipinos	Kaukasier	Zusammen	Todesfälle
Januar	0	1	0	1	1
Februar	7	10	0	17	15
März	18	15	0	33	33
April	35	15	2	52	49
Mai	16	9	2	27	23
Juni	9	23	0	32	25
Juli	3	11	0	14	9
August	10	1	0	11	9
September	3	1	0	4	4
Oktober	3	0	0	3	2
November	0	2	0	2	2
Dezember	0	2	0	2	2
Gesamtzahlen für 1903	104	90	4	198	174

1904	Chinesen	Filipinos	Kaukasier	Zusammen	Todesfälle
Januar	4	6	0	10	7
Februar	0	6	1	7	7
März	3	12	0	15	14
April	8	7	0	15	15
Mai	9	8	0	17	16
Gesamtzahlen für die ersten 5 Monate 1904	24	39	1	64	58

Rekapitulation.

Es wurden in Manila an Pestfällen gemeldet:

Im Jahre 1900	271	Fälle,	davon	mit	tötlichem	Ausgang	199	Fälle
„ „ 1901	485	„	„	„	„	„	427	„
„ „ 1902	10	„	„	„	„	„	10	„
„ „ 1903	198	„	„	„	„	„	174	„
„ „ 1904 (erste 5 Monate)	64	„	„	„	„	„	58	„

Es erhellt aus diesen Zahlen, daß die Pest während der letzten Jahre in Manila endemisch war, ohne während dieser Zeit je so ausgebreiteten epidemischen Charakter anzunehmen wie in Hongkong während desselben Zeitraumes. In der genannten englischen Kolonie wurden während der letzten Jahre Todesfälle infolge Pest verzeichnet:

Im Jahre 1900	1 086	Fälle
„ „ 1901	1 637	„
„ „ 1902	540	„

Blutuntersuchungen an 245 Filipinern und Chinesen.

Die Blutuntersuchung an augenscheinlich gesunden Filipinern und Chinesen, durch die ermittelt werden sollte, ob es eine latente Form der Pest gibt, wurden nach der folgenden Methode ausgeführt:

Die vordere Fläche des Ellenbogengelenkes, gewöhnlich des linken, wurde sorgfältig mit Alkohol, Sublimatlösung und sterilem Wasser gereinigt. Dann wurde oberhalb des Gelenkes mittels eines Gummischlauches Kompression geübt, so daß die Venen unterhalb der Bandage anschwollen. War die Füllung der Venen erfolgt, so wurde in eine derselben die Kanüle einer ziemlich großen sterilen Pravazschen Spritze eingestochen und 1 ccm Blut dem zu Untersuchenden entnommen. Das so gewonnene Blut wurde sofort in eine 100 ccm Erlenmeyersche Flasche übertragen. Die Flasche enthält 50 ccm einer gewöhnlichen Nährbouillon. Die Reaktion derselben wurde so hergestellt, daß die Bouillon zuerst für Lackmus neutral gemacht und dann für je 1000 ccm 0,5 g kristallisiertes doppeltkohlensaures Natron zugesetzt wurden. Eine derartige leicht alkalische Bouillon bildet einen dem Pestbacillus sehr günstigen Nährboden. Als Kontrollversuch, um zu beweisen, daß bei der Anordnung der Untersuchung Pestbazillen. wenn im Blute anwesend, sich wirklich entwickeln würden, diente das folgende Arrangement. Bei einzelnen Blutentnahmen wurden statt 1 ccm 2 ccm aspiriert. Dieses Quantum wurde dann zu gleichen Teilen auf zwei Flaschen mit je 50 ccm Bouillon verteilt. Eine der mit 1 ccm Blut beschickten Flaschen wurde dann mit einem kleinen Quantum einer Pestkultur geimpft. Die so behandelten Kontrollflaschen entwickelten stets typische Pestkulturen. Sämtliche mit Blut beschickte Flaschen wurden entweder bei Zimmertemperatur oder in einem künstlich abgekühlten Brutofen bei 25° C gehalten. Die Flaschen wurden täglich inspiziert und wo sich eine Trübung oder eine Bakterienentwicklung zeigte, wurden Färbepräparate und Kulturen angefertigt, eventuell, wo es wünschenswert erschien, auch Tierexperimente gemacht.

Unter den eingeborenen Filipinern, deren Blut untersucht wurde, befanden sich auch 32 Gehilfen und Diener aus dem „Serum-Institut" und der „Morgue". In dem ersteren wird unter anderen Sera auch Pestantitoxin gewonnen. In der „Morgue" werden alle Pestfälle, die überhaupt zur Sektion kommen, untersucht. Die Blutuntersuchungen an diesen 32 Eingeborenen wurden in meinem Auftrage von Herrn Kollegen E. H. Ruediger, Bakteriologen am Serum-Institut vorgenommen. Er bediente sich genau derselben Methode wie oben beschrieben, nur daß er zur Desinfektion der Haut nicht Sublimat, sondern 5 prozentige Karbolsäurelösung benutzte.

Die 245 Blutuntersuchungen wurden in der Zeit vom 4. März bis zum 20. Mai 1904 vorgenommen, d. h. zu einer Periode, als in Manila 35—40 Pestfälle gemeldet wurden. Das untersuchte Material setzte sich aus den folgenden Gruppen zusammen:

Am 4. März 1904 wurden untersucht: 5 Eingeborene aus einem Hause, in dem seit Bestehen der Pestendemie verseuchten Stadtteile Santa Cruz. In diesem Hause war ein ambulatorischer, an Embolie der Pulmonalarterie zugrunde gegangener Pestfall vorgekommen (siehe unten).

Am 6. und 7. April 1904 wurden 10 eingeborene Polizisten untersucht. Neun dieser Leute wohnten in Distrikten, wo Pestfälle vor kurzem vorgekommen waren.

Vom 13. zum 30. April 1904 wurden untersucht 90 Mitglieder (alles Eingeborene) des Konstablerkorps. Die Mitglieder dieser militärischen Organisation wohnen in einer Kaserne in einem infizierten Distrikt. Sie haben außerdem vielfach Urlaub und besuchen ihre Familien, Freunde etc. in anderen Stadtteilen.

Vom 1. bis 8. Mai 1904 wurden die 32 vorerwähnten Gehilfen und Diener von „Serum-Institut" und „Morgue" untersucht.

Am 12. und 13. Mai 1904 wurden 58 Gefangene des Zuchthauses untersucht. In demselben war im Vorjahre eine kleine Epidemie (15 Fälle) von Pestpneumonie vorgekommen, und kurz vor Vornahme der Blutuntersuchungen war ein vor 4 Tagen aus der Anstalt entlassener Sträfling gleichfalls an Pestpneumonie zugrunde gegangen. In dem mitten in der Stadt, in einem pestinfizierten Distrikt belegenen Zuchthause befanden sich bei Vornahme der Blutuntersuchung etwa 4500 Gefangene. Die 58 untersuchten gehörten jenen Gefangenen an, die sich unter den schlechtesten hygienischen Verhältnissen befanden, nämlich 16 Irre, meist sekundäre, degenerative Zustände repräsentierende, und 42 dritter Klasse-Sträflinge.

Vom 16. zum 20. März wurden untersucht: 50 Chinesen, zumeist Kulis, Diener von chinesischen Kleinkrämern, und einige kleine Ladenbesitzer. Diese Chinesen kamen aus dem Stadtteil, wo die meisten Pestfälle vorkommen und fast alle kamen aus Häusern, wo soeben Pestfälle vorgekommen waren.

Das Ergebnis der Blutuntersuchungen läßt sich in wenigen Worten zusammenfassen. Bei weitem die meisten Flaschen, denen 1 ccm Blut zugesetzt worden war, blieben bei tage- ja wochenlanger Beobachtung dauernd steril. In einem der von Herrn Dr. Ruediger untersuchten Fälle entwickelte sich in der Kultur der Staphylokokkus pyogenes aureus. Einige Flaschen entwickelten durch Verunreinigung aus der Luft Schimmelpilze oder einen Bacillus der Subtilisgruppe. Zwei Flaschen entwickelten einen Bacillus, der im Färbepräparat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Pestbacillus zeigte. Eine dieser beiden Bazillenarten, die sich in einer Flasche entwickelte, die mit dem Blute eines der Irren aus dem Zuchthause beschickt worden war, hatte in der Kultur übrigens keine Ähnlichkeit mit dem

Pestbazillus, auch behielt sie nach Gram behandelt, den Farbstoff. Die andere Bazillenart, die sowohl in der Kultur als im Färbepräparat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Pestbacillus hatte, färbte sich gleichfalls nach der Gramschen Methode. Große Massen dieses Bacillus, auf den rasierten Bauchdecken eines Meerschweinchens verrieben, zeigten keine pathogene Wirkung.

Mit einem Worte, auch nicht in einer einzigen der 245 Blutuntersuchungen gelang es im Blute den Pestbacillus nachzuweisen. Wir sind daher wohl zu dem Schlusse berechtigt, daß in Manila, wo die Pest seit mehreren Jahren endemisch ist, eine „latente“ oder wie sie Herr Blake auch nennt „Schlummerpest“ nicht existiert. Übrigens darf man wohl kaum ernstlich daran glauben, daß in Honkong die Verhältnisse anders sind, und daß dort Pest in latenter Form im Sinne des Gouverneurs vorhanden ist. Sicherlich ist in Honkong der Beweis für die Existenz einer latenten Pest nicht erbracht worden. Warum überhaupt der Gouverneur und der Regierungsbakteriologe sich an eine unhaltbare Hypothese klammern, ist um so weniger ersichtlich, als der Gouverneur in seinem Memorandum die Gründe, warum es bis jetzt nicht gelungen ist, die Pest in Hongkong auszurotten, selbst ganz klar und deutlich darlegt.

Auf Seite 3 des Memorandums heißt es: „Wenn immer die Chinesen in Hongkong es ermöglichen können, schaffen sie die Leichen von an Pest zugrunde gegangenen Personen des Nachts aus dem Hause und werfen sie irgendwo auf die Straße. Es geschieht dies, damit die Pestleiche nicht im Hause gefunden wird, wodurch dessen Bewohner Desinfektions- und Absperrungsmaßregeln ausgesetzt werden würden. Trotz aller Maßregeln, diese Praxis zu verhindern, hat die Zahl der auf diese Weise fortgeschafften Pestleichen während der 10 Jahre vor 1898 von 25,1 p. c. bis 32,7 p. c. zugenommmen.“ Zufolge den Angaben, die der Gouverneur in seiner Denkschrift macht, setzen die Chinesen in Hongkong dem Fangen der Ratten in ihren Häusern durch Stören der Fallen etc. passiven Widerstand entgegen, da sie eben befürchten, es könnten in den Ratten Pestbazillen gefunden werden, was natürlich zu den Bewohnern der betreffenden Häuser sehr unliebsamen Maßregeln, deren Notwendigkeit

sie nicht einsehen, führen würde. Die chinesischen Rattenfänger in Hongkong sollen ganz unehrlich und unzuverlässig sein, sie bezeichnen die gefangenen Ratten ganz willkürlich, oft wissentlich falsch, um einzelne Häuser zu verschonen, und es soll wegen der Prämie ein lebhafter Handel mit Ratten von auswärts nach Hongkong existieren. Bis vor kurzem arbeiteten die Rattenfänger in Hongkong auf Prämien und nicht gegen festes Gehalt. Diese Angaben sind sämtlich dem offiziellen Berichte an den Kolonialminister entnommen. Weiter heißt es dann in diesem Schriftstück: „Wer die Bauart der chinesischen Häuser kennt, wird wissen, daß eine wirksame Desinfektion nicht durchführbar ist. Wenn auch möglicherweise durch Waschen und Scheuern äußerlich desinfiziert werden kann, so bleibt das in Spalten und unzugänglichen Winkeln versteckte Ungeziefer unerreichbar. Auch das Ungeziefer, das die Kopfhaut der eingeborenen Bevölkerung bewohnt, kann nicht erreicht werden. Aber abgesehen davon, werden in der Regel Gegenstände aus Häusern, wo Pestfälle vorgekommen sind, fortgeschafft, ehe die Behörden an Ort und Stelle ankommen. Ist dies möglich, so geschieht die Fortschaffung durch die Hausausgänge, sind diese bereits bewacht, so werden die beweglichen Gegenstände über die leicht zugänglichen Dächer nach Nachbarhäusern gebracht.

In dem Berichte von W. J. Simpson,[11] einem von England nach der Kolonie zum Studium der Pest entsandten Mediziner, finden sich in bezug auf Wohnungsverhältnisse der Chinesen unter anderen die folgenden Angaben:

„Ist einmal in einem Hause ein Pestfall vorgekommen, so besteht die Wahrscheinlichkeit, daß in folgenden Jahren im selben Hause, oder in einem der benachbarten oder der gegenüberliegenden Häuser wiederum Pestfälle sich ereignen. Bei Anlage von Karten zeigt es sich, daß die Verbreitung der Pest sich direkt an vorher vorgekommene Pestfälle anschließt, als ob der Infektionsstoff während der Zwischenzeit, obgleich unerkannt, fortexistiert hätte. Die Häuser, die am meisten von der Pest heimgesucht werden, sind in der Regel die ältesten und in sanitärer Beziehung schlechtesten Häuser. In den älteren Stadtteilen sind in den engen Straßen hohe Häuser eines am

andern derart gebaut, daß Licht- und Luftzutritt stark behindert sind. Enge Straßen und hohe Häuser findet man aber auch anderswo als in Hongkong, allein in dieser Stadt kommt in den chinesischen Quartieren noch ein weiterer, die Situation verschlimmernder Faktor hinzu. Die Zimmer sind lang und eng, mit einem Fenster an jedem Ende. Das eine Fenster geht auf eine breite, überdeckte Veranda, und das andere auf einen schmalen, offenen Zwischenraum zwischen zwei Häusern. Die untersten Stockwerke dieser Häuser sind ungewöhnlich dunkel, häufig feucht. Und diese Verhältnisse herrschen in einer Stadt, die ganz in der Nähe der Tropen liegt. Seit der 1894er Epidemie sind viele der unteren Stockwerke in den allerschlimmsten Häusern von Wohnräumen in Warenlagerräume umgewandelt worden. Dieselben wimmeln in der Regel von Ratten, die von den unteren Stockwerken und den Kellern zwischen dem offenen Holzfachwerk nach den oberen Stockwerken wandern. Der Zutritt des Sonnenlichtes zu den Wohnungen solcher chinesischen Wohnhäuser wird nun durch einen anderen Faktor noch weiterhin verhindert. Jedes Zimmer wird durch Zwischenwände in kleinere Zimmer abgeteilt. Manchmal findet man sechs solcher Gemächer aus einem Zimmer hergestellt. Diese Unterabteilungen oder „Cubicles" werden an separate Mieter abgegeben und häufig wohnt eine ganze Familie in einer solchen fensterlosen Zelle. So dunkel ist es in diesen Räumen, daß ein von außen Kommender anfangs nicht sehen kann, ob Personen in der Zelle sind oder nicht. Es ist jetzt (1902) ein Versuch gemacht worden, die Verhältnisse dadurch etwas zu bessern, daß die Höhe der Zwischenwände der Zellen auf nicht mehr als 6 Fuß festgesetzt wurde. Sich eine Vorstellung davon zu machen, wie es vor dieser Verbesserung war, ist jedenfalls sehr schwer, denn die oben beschriebenen Eindrücke sind die, welche man empfing, nachdem die Zwischenwände auf 6 Fuß verkürzt worden waren. Nur die beiden Endzellen erhalten etwas Licht und Luft, während die mittleren Zellen von jenen ganz abgeschlossen sind. Der Zweck der Abteilung in „Cubicles" ist natürlich der, aus einem beschränkten Raume eine unverhältnismäßig hohe Miete herauszuschlagen. Aber eben dies Arrangement ist es, das den Ausbruch und

die Verbreitung epidemischer Krankheiten begünstigt. Es ist selbstverständlich, daß die fensterlosen „Cubicles" als menschliche Wohnungen ungeeignet sind, und daß sie gesetzlich verboten sein sollten. . . . Neben dem Zustande der Wohnungen bildet wahrscheinlich ein anderer Umstand einen wichtigen Faktor in dem endemischen Fortbestehen der Pest, nämlich die gänzlich ungenügende Zahl von Abtritten und Pissoirs in Hongkong. Es gibt daselbst 29 öffentliche, der Regierung gehörige, und 17 öffentliche, Privaten gehörige Abtritte mit zusammen 1202 Sitzen. Die meisten dieser Aborte besitzen auch Pissoirs. Außerdem gibt es noch 3 öffentliche Pissoirs. In den beschriebenen chinesischen Wohnhäusern gibt es keine Aborte. Die Männer und Knaben, welche dieselben bewohnen, gehen nach den öffentlichen Aborten, während Frauen und Kinder in den Häusern irdene Gefäße benutzen. Für die männliche Chinesenbevölkerung gibt es je einen Abtrittssitz auf mehr als 100 Personen. Auf der Kowloonseite der Kolonie sind die Verhältnisse noch schlechter. Dort gibt es ganze Häusergevierte ohne einen einzigen Abtritt oder ein einziges Pissoir. . . . Die in Hongkong existierenden Aborte sind meist von schlechter sanitärer Bauart, auch fehlt es an Licht und Ventilation und dieselben sind von Ratten bewohnt. Dabei umgehen die chinesischen Unternehmer, denen die Reinigung der Aborte zufällt, die vorgeschriebene Desinfektion, weil sie den Inhalt der Latrinen als Dünger verkaufen wollen."

Der ehemalige Generalarzt der Kolonie, Eratt, hat vor kurzem in mehreren öffentlichen Interviews diese Verhältnisse sehr grell beleuchtet und dabei Hongkong wegen seiner entsetzlich unsanitären Verhältnisse das „pestverteilende Zentrum der Welt" genannt.

Aus allen diesen Angaben geht zur Genüge hervor, warum die Pest in Honkong endemisch ist, und warum es alljährlich zu einem epidemischen Aufflackern der Seuche kommt. Es liegt auch nicht der geringste Grund vor, zur Erklärung der Verhältnisse die absolut unbewiesene Existenz einer latenten Form der Pest anzunehmen.

II.

Ein ambulatorischer, durch Embolie der Pulmonalarterie zugrunde gegangener Pestfall.

Während somit, soweit exakte Blutuntersuchungen darüber Aufschluß geben können, dies Vorkommen einer latenten Form der Pest im Sinne des Gouverneurs von Hongkong geleugnet werden muß, wissen wir bereits seit langem, daß ambulatorische Pestfälle vorkommen. Über solche Fälle, die fast fieberfrei und ohne merkbare subjektive Symptome verlaufen können, und die man in Parallele stellen kann mit ambulatorischem Typhus, ist bereits von Griesinger, Liebermeister, Montague, Lubbock und anderen[12] berichtet worden. Manson,[13] Scheube[14] und andere Autoren machen darauf aufmerksam, daß es bei solchen ambulatorischen Fällen ganz plötzlich zum Kollaps und Tod kommen kann. Selbstverständlich sind solche Fälle nicht im strengen Sinne des Wortes als latent zu bezeichnen, da die Sektion die Existenz von typischen Pestläsionen, die zu Lebzeiten existierten, nachweist. Diese Pestveränderungen entgingen aber infolge Fehlens von ausgesprochenen Symptomen der Beobachtung. In den meisten derartigen Fällen ist ein Arzt überhaupt erst beim beginnenden Kollaps oder überhaupt nicht zu Rate gezogen worden. Ein zu dieser Kategorie gehöriger Fall ist der folgende, als „pestverdächtig“ am 27. Februar 1904 zur Sektion eingelieferte:

Die Leiche war die eines jugendlichen Eingebörenen, sie war am 27. Februar 1904, vormittags um 11 Uhr in einem ungepflasterten Gemach in einem Schuppen, der an eine Sodawasserfabrik angrenzte, in dem verseuchten Santa Cruz-Distrikte aufgefunden worden. Der Sanitätsbeamte, Dr. Terry, der die Leiche zuerst sah, konstatierte Bubonen in beiden Leistengegenden und einen chronischen Hautausschlag an beiden unteren Extremitäten. Es wurde festgestellt, daß der Verstorbene, ein Tagale im Alter von 17 Jahren, seit 5 Monaten in der Sodawasserfabrik gearbeitet hatte. Er schien stets bei gutem Wohlbefinden, nur während der letzten Tage hatte er etwas blasser als gewöhnlich ausgesehen. Am 26. Februar hatte er wie gewöhnlich gearbeitet, und am Abend hatte er sich mit einer Anzahl Altersgenossen auf der Straße unterhalten. Um 11 Uhr ging er anscheinend gesund zu Bett. Um Mitternacht wachte er auf und klagte über Schmerzen in der Brust und Atembeklemmung, sein Zustand verschlimmerte sich rasch derart, daß nach einem eingeborenen Arzte

geschickt wurde. Ein solcher kam, konnte indessen für den Patienten nichts tun. Sein Exitus trat um 2 Uhr morgens ein.

Sektion in der San Lazaro Morgue am 27. Februar 1904, 3 Uhr nachmittags. Das Sektionsprotokoll lautet wie folgt:

Leichnam eines eingeborenen Filipino, 17 bis 18 Jahre alt; gut gebaut und gut entwickelt, Leichenstarre kräftig; Leichenflecke an den abhängigen Teilen, an den Seiten von Rumpf und Hals und an der Vorderfläche des letzteren. Haut im allgemeinen merkbar cyanotisch. Aus der Nase entleert sich eine übelriechende, grünlich-braune, schaumige Flüssigkeit. Die Vorderfläche der unteren Extremitäten, von den Knöcheln bis zur Mitte der Oberschenkel bedeckt ein vesiculo-pustulöser Ausschlag. Am Unterschenkel besteht der Ausschlag aus flachen, mit brauner blutiger Kruste bedeckten Ulcerationen. Weiter nach oben ist der Ausschlag mehr rein vesiculöser Art und die kollabierten Bläschen sind von eingetrockneten Epidermisschollen bedeckt. Die Lymphdrüsen unterhalb der Poupartschen Bänder sind beiderseits angeschwollen. Am ausgesprochensten ist die Schwellung der untersten Drüsen im Scarpaschen Dreieck. Die Leistengegend fühlt sich weich und teigig an, keine Fluktuation.

Beim Einschnitt entleeren die oberflächlichen Venen ein mäßiges Quantum flüssigen, dunklen Blutes. Das Perikardium ist normal und enthält die gewöhnliche Menge fast klarer, seröser, strohgelber Flüssigkeit. Das Epicardium zeigt stark injizierte Gefäße und auf der Hinterfläche der linken Auriculo-Ventriculargegend sieht man 2—3 Dutzend subperikardialer Hämorrhagien. Dieselben variieren von Stecknadelkopf- bis Hanfsamengröße. Das Myocardium ist von ziemlich guter Konsistenz, etwas blaß. Die linke Herzkammer ist kontrahiert, die rechte stark ausgedehnt. Im rechten Ventrikel findet sich ein ziemlich festes, allerdings etwas gelatinöses rotbraun-graues Coagulum, welches die Höhle nicht ganz ausfüllt. Dies Coagulum setzt sich in die Pulmonalarterie hinein fort. Dieselbe ist fast ganz von dem Gerinnsel ausgefüllt, das letztere ist hier von viel derberer Konsistenz als in dem Ventrikel, auch herrscht nun die graue Farbe mehr über dem braunroten Ton vor. Die Änderungen in Konsistenz und Farbe werden mehr markiert, je weiter man sich vom Ventrikel entfernt. Der Thrombus läßt sich von der Pulmonalarterie in deren beide Hauptäste verfolgen. Auf der rechten Seite geht der Thrombus dann in einen weiteren Unterast und verliert sich dann im hier stark blutüberfüllten Lungengewebe. Ein deutlich indurierter und abgegrenzter Infarkt findet sich nicht vor. Das Blut im linken Ventrikel und Herzohr ist flüssig und von sehr dunkler Farbe. Sonst ist am Herzen, an der Aorta und an den Kranzgefäßen alles normal.

Beide Lungen sind retrahiert und mit der Pleura costalis durch alte bindegewebige Adhäsionen verwachsen. Der linke Unterlappen ist besonders ausgedehnt und fest mit dem Zwerchfell verwachsen. Die zum Teil obliterierten Pleurahöhlen enthalten eine geringe Menge leicht trüber, gelblicher Flüssigkeit. Die Oberlappen beider Lungen sind an der

Oberfläche dunkel, grau-rötlich von Farbe und ziemlich lufthaltig. Die Unterlappen zeigen an der Oberfläche, besonders in ihren hinteren Teilen, eine tiefe blaue Purpurfarbe. Auf der Schnittfläche sind die Unterlappen stark ödematös, sie enthalten viel dunkles Blut und wenig Luft. Die Bronchien enthalten etwas schaumige grau-gelbliche Flüssigkeit; ihre Mucosa ist injiziert, stark gerötet. Desgleichen die Schleimhaut von Trachea und Larynx.

Die Milz ist groß und von blauroter Farbe. Kapsel glatt, durchscheinend. Auf der Schnittfläche von dunkel purpurbrauner Farbe. Trabekel und Malpighische Körperchen deutlich. Pulpa von ziemlich guter Konsistenz. Nieren ziemlich klein, aber glatt, äußerlich von dunkel grauroter Farbe. Kapseln durchscheinend, leicht abziehbar. Nach Entfernung der Kapseln heben sich die prall gefüllten Gefäße sehr deutlich von der im allgemeinen grau-gelben Fläche ab. Auf der Schnittfläche erscheinen die geraden Gefäße und die Glomeruli stark injiziert. Harnkanälchen graugelb, Schnittfläche ziemlich glanzlos und trübe. Leber: Kapseln glatt, durchscheinend; Farbe im allgemeinen rötlich-grau, hier und da unregelmäßige gelbgraue Flecke. Auf der Schnittfläche herrscht die graugelbe Farbe vor. Acinizeichnung distinkt, Fläche glanzlos und getrübt. Die Venen enthalten viel flüssiges, dunkles Blut; Gallenblase etc. nichts besonderes, enthält ziemlich viel grüngelbe, trübe Galle. Magen, Eingeweide, Pankreas usw. nichts besonderes.

Die Lymphdrüsen der beiderseitigen Leistengegenden sind geschwollen, etwas erweicht, äußerlich ziemlich dunkel blau-rötlich. Auf der Schnittfläche sieht man stark injizierte Gefäße auf graugelbem Hintergrunde. Das Parenchym ist stark erweicht, aber eine Abszeßbildung hat nicht stattgefunden, auch fehlen hämorrhagische Extravasate. Von der Schnittfläche läßt sich reichlich trüber, graugelber Saft abstreichen. Am stärksten vergrößert sind die untersten Drüsen der beiden Leistendrüsenketten. In diesen Drüsen ist auch die zentrale Erweichung des Gewebes am ausgesprochensten. Die beiden untersten Drüsen sind an Größe etwa gleich, ihre Maße sind: 4,8 × 3,7 × 1,7 cm. Die Mesenterial-, die Cervical- und die anderen tieferen und äußeren Lymphdrüsen sind alle mäßig geschwollen und mehr oder weniger kongestioniert. Am tiefsten in der Farbe sind die Bronchialdrüsen. Ausstrichpräparate vom Saft der Leber, der Milz und der Drüsen zeigen typische Pestbazillen in mäßiger Zahl. Die während der Sektion geimpften Röhrchen entwickelten typische Pestkulturen.

Histologische Untersuchung; Organstücke wurden in Zenkerscher Lösung fixiert, später in Paraffin eingebettet, geschnitten und nach verschiedenen Methoden gefärbt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Gewebe stellte es sich heraus, daß der Fall mit Lungen- und Lebertuberkulose, allem Anschein nach im ersten Initialstadium, kompliziert war.

In der Leber finden sich ausgedehnte interlobuläre Entzündungsherde. Die infiltrierenden Zellen finden sich in der Umgebung der inter-

lobulären Gefäße, besonders der Venen und der Gallengänge. Die kleinen interlobulären Gefäße zeigen eine stärkere Verdickung der Adventitia und um das Gefäß herum fanden sich konzentrische, aus feinen Bindegewebsfasern gebildete Ringe. Hier und da findet man durch endophlebitische Vorgänge gänzlich obliterierte Venen. Das die Entzündungsherde bildende Zellexsudat setzt sich aus lymphoiden Elementen und aus zahlreichen eosinophilen Polynucleären zusammen. An einzelnen Stellen bilden die letzteren ein Fünftel bis ein Viertel der Gesamtheit des Zelleninfiltrates. Plasmazellen finden sich dagegen nur spärlich. Diese Beschreibung entspricht dem Charakter der Mehrzahl der interlobulären Entzündungsherde. Einzelne Herde dagegen zeigen einen etwas anderen Bau. Hier besteht das Zentrum des im Schnitt kreisförmigen oder ovalen Herdes aus deutlich epitheloiden Zellen mit vesiculärem Kern und großem Protoplasmaleib und gelegentlich liegt zwischen diesen Zellen eine typische vielkernige Riesenzelle mit peripherischer Anordnung der Kerne. Wir haben es, das ist klar, mit einem Gebilde vom Bau des typischen bazillären Tuberkels zu tun. Diese Knötchen zeigen ferner ein feines, konzentrisch arrangiertes Bindegewebsnetzwerk. Regressive Veränderungen, wie Verkäsung, sind nicht nachweisbar; auch Fibrin läßt sich mit der Weigertschen Färbung in den Knötchen nicht demonstrieren. Der Bau dieser Knötchen in der Leber und die Struktur ganz gleicher, die sich in den Schnitten aus der Lunge fanden, ist der des ganz jungen Tuberkels, wie er vor einiger Zeit wieder von Baumgarten[15] in einer experimentellen Arbeit beschrieben worden ist. Wir haben es bei unseren Knötchen mit Tuberkeln zu tun, die wahrscheinlich 2 bis 3 Wochen alt sind, wo regressive Veränderungen noch nicht eingetreten sind, wo aber das erste Auftreten der Riesenzellen andeutet, daß sowohl in der Vermehrung der Bazillen, als in der Proliferation der Zellen ein Stillstand eingetreten ist. Baumgarten beschreibt auch die Gefäßobliteration durch endotheliale Proliferation, wie wir sie an den Schnitten unseres Falles sehen können.

Die Knötchen in Leber und Lunge enthalten übrigens ein Element, das den typischen unkomplizierten Tuberkeln nicht angehört, nämlich zahlreiche eosinophile Polynucleäre. Was nun die Gewebsschnitte dieses Falles betrifft, so war es an zahlreichen Präparaten nicht möglich, typische Tuberkelbazillen nachzuweisen, dagegen zeigten sich hier und da in diesen Knötchen sehr vereinzelte Pestbazillen. Die letzteren finden sich vereinzelt in allen Entzündungsherden, auch in denen, die weder Riesenzellen noch epitheloide Zellen enthalten. Die Leberparenchymzellen zeigen einen mäßigen Grad von Fettdegeneration. Schnitte vom Unterlappen der rechten Lunge präsentieren prall gefüllte interalveoläre Kapillaren und kongestionierte größere Gefäße. Einzelne Alveolen sind lufthaltig, andere enthalten Blutextravasate. Die ausgetretenen Blutkörperchen sind wohlerhalten und degenerative Prozesse sind nicht nachweisbar. Gelegentlich sieht man eine desquamierte Alveolar-Epithelzelle mit Hämatoidinkörnern. Im allgemeinen sprechen die Befunde für eine erst ganz kürzlich erfolgte

Blutextravasation. Viele Alveolen enthalten ein homogenes, sich stark mit Eosin färbendes koaguliertes Material, andere Alveolen sind mit einem körnigen, weniger stark tingierten Material angefüllt. Weder das homogene noch das körnige Material färben sich mit der Weigertschen Fibrinfarbe, auch enthalten die Kapillaren keine hyalinen (Fibrin-) Thromben. An einzelnen Stellen finden sich solide Knötchen, kaum größer als eines der Luftbläschen. Diese Knötchen bestehen aus epitheloiden und lymphoiden Zellen und eosinophilen Polynucleären. Im Zentrum solcher Knötchen finden sich auch hier und da vielkernige Riesenzellen Die Knötchen sind identisch in ihrem Bau mit den in der Leber gefundenen. Hier wie dort finden sich auch benachbarte Tuberkel, die sich mit ihren Peripherien berühren, ohne indessen konfluent geworden zu sein. Auch in den Schnitten aus der Lunge war es nicht möglich, Tuberkelbazillen in den Knötchen nachzuweisen, obgleich in denselben spärliche Pestbazillen nachgewiesen werden konnten. Einzelne Lungenalveolen enthielten enorme Mengen von Pestbazillen. Schnitte von Inguinallymphdrüsen zeigen zahlreiche erweiterte, prall mit Blut gefüllte Gefäße. In der Umgebung der Gefäße, speziell der Hilusgefäße, findet sich eine mächtige faserige Bindegewebsentwicklung. Überhaupt ist das reticuläre Bindegewebe in der ganzen Drüse stark vermehrt. Die peripherischen Follikel sind wohlerhalten, ihre Keimzentren deutlich abgegrenzt. Der peripherische Lymphsinus und seine Äste sind stark erweitert. Überall im Gewebe finden sich eosinophile Polynucleäre, aber nirgends so zahlreich wie in Lunge und Leber. Pestbazillen sind gleichfalls nur spärlich vorhanden. Nekrotische Veränderungen an den Gefäßwänden und freie Blutextravasate fehlen gänzlich in dem Drüsengewebe. Die Nieren zeigen normale Glomeruli, stark gefüllte Gefäße und mäßige Grade von Fettdegeneration und trüber Schwellung des Epithels der Harnkanälchen.

Die besonderes Interesse erregenden Momente in diesem Pestfalle sind: sein bis zum Ende bestehender ambulatorischer Charakter, der plötzliche Abschluß durch Embolie der Pulmonalarterie, die Komplikation mit einer ganz rezenten, vielleicht hämatogenen Tuberkulose. Die Thrombenbildung in dem Falle ist jedenfalls auf eine metastatische bakterielle Embolie zurückzuführen. Die Eingungspforten für den Pesterreger befanden sich an den unteren Extremitäten, von hier aus ist es zu einer Verschleppung der Bazillen nach der Lunge und zur Bildung des Thrombus, der den Exitus lethalis herbeiführte, gekommen. Möglicherweise hat die Tuberkulose einen gewissen Einfluß auf den raschen tötlichen Abschluß gehabt. Bekannt ist es in Ländern, wo viel Pestfälle vorkommen, daß eine Kombination von Tuberkulose und Pest die Prognose ganz besonders ungünstig gestaltet.

Literatur.

1. Henry A. Blake: Bubonic Plague in Hongkong; Memorandum by H. E. the Governor on the result of the treatment of patients in their own houses and in local hospitals during the epidemic of 1903. Hongkong. Printed by Noronha and Co., Government Printers. 1903.
2. Bericht der Deutschen Pestkommission: Gaffky, Pfeiffer, Sticker und Dieudonné. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. Vol. 16. 1899. S. 265.
3. Zoblotny: Recherches sur la Peste. Archives des Sciences Biologiques. St. Petersburg. 1901. Vol. 8. p. 81.
4. Musehold: Die Pest. Berlin 1901. S. 150.
5. Cairn: On the Agglutinating Property of Blood Serum in Cases of Plague. London. Lancet 1901. June 22. p. 1746.
6. Calvert: Plague Bacilli in the Blood. Zentralblatt für Bakteriologie. I. Abt.: Originale. Vol. 33. No. 4. S. 247.
7. Jennings: Manual of Plague. London 1903. p. 112.
8. Terni: Studien über die Pest. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1903. Vol. 44. S. 151.
9. Powell: The Blood Examination in 3400 Cases of Febrile Diseases in Bombay. Indian Medical Gazette. Calcutta. Febr. 1904. Vol. 39. No. 2. p. 41.
10. Hongkong: Report of the Principal Medical Officer for the Years 1900, 1901, 1902, 1903. Hongkong. Printed by Noronha and Co., Government Printers.
11. Simpson: Reports on the Causes and Continuance of Plague in Hongkong and Suggestions as to Remedial Measures. London. Waterlow and Sons, Limited. 1903.
12. Musehold: Die Pest. Berlin 1901. S. 178.
13. Manson: Tropical Diseases. London 1903. p. 249.
14. Scheube: Die Krankheiten der warmen Länder. Jena 1903. S. 28.
15. Baumgarten: Über die patholog. histol. Wirk. des Tuberkelbaz. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 44. S. 1101.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII.

Fig. 1. Deckglaspräparat von einer zweitägigen, aus der Leber des Falles gezüchteten Agarkultur. Bazillen mit distinkter peripherischer Färbung und gleichmäßig gefärbte beginnende Involutionsformen. Zeiß hom. Ölimmers. $\frac{1}{12}$; Komp.-Ok. No. 6. Camerabalglänge 40 cm.

Fig. 2. Schnitt aus der Leber. Ein Entzündungsherd mit zahlreichen eosinophilen Polynucleären; Vergrößerung wie Fig. 1.

Fig. 3. Tuberkel in der Lunge. Riesenzelle im Zentrum. Zeiß Obj. D. D. Komp.-Ok. No. 4.

Fig. 4. Schnitt aus einer Inguinaldrüse. Großer Reichtum an dilatierten Gefäßen. Zeiß Obj. A. A. Komp.-Ok. No. 6.

XV.

Zur pathologischen Anatomie der Gicht.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. med. Fritz Rosenbach,

Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. IX.)

Seit den ersten mikroskopischen Untersuchungen Garrods sind die pathologisch-anatomischen Erscheinungen, welche wir bei der Gicht in den verschiedenen Organen finden, ein lebhaft umstrittenes Gebiet.

Garrod wies zuerst die Ablagerung der Urate nach und erklärte dieselbe durch Übersättigung des Blutes mit harnsauren Salzen bei Abnahme der Blutalkalescenz. Die Veränderungen, welche die Gewebe an den Kristallisationen erleiden, sind für ihn sekundärer Natur und Folge der Reizwirkung.

Im gewissen Gegensatz hierzu stehen die Anfang der achtziger Jahre gemachten Beobachtungen Ebsteins, der uns durch eingehende Untersuchungen an Leichenmaterial und durch das Tierexperiment einen tieferen Einblick in dieses Gebiet verschafft hat. Für ihn bilden neben den Kristallablagerungen die pathologischen Veränderungen des Gewebes das Hauptinteresse. Er konnte nämlich nachweisen, daß stets an der Stelle der aufgelösten Urate völlige Nekrose des Gewebes statthat und daß sehr oft die nekrotischen Partien eine größere Ausdehnung hatten als die Kristallherde. Kristallisation ohne nekrotisierende Vorgänge sah Ebstein nicht. So kam er zu der Annahme, daß die Urate als neutrale Salze in gelöstem Zustande zuerst die Nekrose des Gewebes verursachen müßten, um sich dann im Gebiete der Nekrose, wo Ebstein eine Säurebildung annimmt, in das saure Salz umzuwandeln und als solches auszukristallisieren. Ihm ist also die Gewebsläsion das Primäre und Wichtige, während die Kristallisation als etwas Sekundäres zu betrachten ist.

Die Ebsteinsche Anschauung ist bis vor einigen Jahren die vorherrschende gewesen; in neuerer Zeit jedoch haben sich

Beobachtungen gemehrt, welche gegen die Ebsteinsche Theorie Einwände erheben lassen. So haben Forscher wie Likatscheff, Riehl, Freudweiler, His, Aschoff, Mordhorst u. a. nachgewiesen, daß auch im gesunden Gewebe eine Auskrystallisation stattfinden kann. Ebenso wird bestritten, daß die Nekrosen meistens eine größere Ausdehnung annehmen, als die Kristallisation. Schreiber und Zaudy haben daraufhin von neuem die Untersuchungen Ebsteins nachgeprüft und seine Resultate vollkommen bestätigt. Nach ihrer Ansicht ist die Kristallbildung im gesunden Gewebe als agonal oder postmortal zu betrachten. Eine Arbeit Benneckes spricht sich ebenfalls für die primäre Nekrosebildung nachdrücklich aus. Bennecke bemerkte wohl Kristalle in dem die Kristallherde umgebenden Granulationsgewebe, glaubt aber, daß letzteres erst sekundär zwischen die Kristalle hineingewachsen sei.

Aschoff sah in kleinen Venen Kristalle, die umgeben waren von abgestorbenen Leukocyten und zusammengebackenen roten Blutkörperchen ohne richtige Thrombusbildung, und glaubt, daß bei Verlangsamung des Blutstromes bei oder kurz nach Auskristallisation der Urate Nekrose der umgebenden Elemente eintritt. Ob die Nekrosen durch Osmose oder aber spezifisch giftige Wirkung von den Kristallen aus zustande kommen, läßt Aschoff unentschieden. Eine primäre Nekrose der Blutelemente mußte bei dem noch immer vorhanden zu denkenden Blutstrome ausgeschlossen werden.

Es fehlt nun auch nicht an Forschern, die von der Beziehung der harnsauren Salze zu den nekrotischen Vorgängen im Gewebe nichts wissen wollen. So hat z. B. Likatscheff zahlreiche Gewebsnekrosen ohne Kristalle neben Kristallen im gesunden Gewebe gefunden, und er wirft die Frage auf, ob man nicht beide Vorgänge koordiniert auf eine andere schädliche Ursache zurückführen könne, welche als Produkt irgendwelcher schädlicher Stoffwechselvorgänge zu denken sei. In diesem Sinne sind denn auch mehrfach Hypothesen aufgestellt worden, und man hat die verschiedenen Abbauprodukte des Eiweißes, Toxine aller Art, dafür verantwortlich gemacht. Für die Unschädlichkeit der Harnsäure dem Gewebe gegenüber tritt außerdem eine Anzahl von Klinikern und physiologischen

Chemikern ein. Direkte Versuche von Aschoff und Schreiber, die lebenswarme oder erkaltete Leberstückchen in warme gesättigte Lösung von harnsaurem Natron einbrachten und Injektionen von harnsaurem Natron in abgeschnürte Muskeln machten, haben kein entscheidendes Resultat ergeben.

Minkowski hat in seiner 1903 erschienenen zusammenfassenden Arbeit über die Gicht sogar die Gewebsnekrose in Zweifel gezogen und die Vermutung ausgesprochen, daß diese strukturlosen Herde Kunstprodukte der Einbettung oder Einschlußmassen aus den gelösten Kristallen seien.

Außer den erwähnten pathologischen Gichtveränderungen sind von besonderem Interesse die Beobachtungen, die sich auf sogenannte Heilungsvorgänge an den Uratherden beziehen. So hat Riehl zuerst an Tophi nachgewiesen, daß bei älteren Gichtfällen um die Kristallhaufen fast stets eine Entwicklung eines kräftigen Granulationsgewebes statthat, in dem sehr häufig große Haufen von Riesenzellen zu finden sind, die sich an die Kristalle anlagern, dieselben mit Protoplasmafortsätzen umklammern und in sich aufnehmen. Riehl glaubt, daß die klinisch oft beobachtete Verkleinerung der Tophi durch die phagocytische Eigenschaft dieser Fremdkörperriesenzellen eine Erklärung findet. Diese Beobachtungen wurden von His, Freudweiler, Rindfleisch u. a. bestätigt.

Aschoff beobachtete die gleichen Vorgänge auch bei der Nierengicht und am Knorpel. Litten bestätigte letzthin an einem Fall von Gichtschrumpfniere mit Amyloid das Vorkommen von Riesenzellen in den Nieren um die harnsauren Ablagerungen herum und konnte zugleich die Entstehung der Riesenzellen aus dem Epithel der Harnkanälchen nachweisen.

Ich bin nun in der Lage, an zwei in dem letzten Jahr in unserem Institut zur Sektion gekommenen Gichtfällen die zuletzt erwähnten Beobachtungen zu bestätigen und damit zugleich einen Beitrag zu der oben erwähnten Streitfrage über die Bedeutung der Nekrose zu liefern.

Die beiden Sektionsfälle boten ferner Gelegenheit, auch Knochenveränderungen bei Gicht zu studieren ähnlich den für die anderen Organe beschriebenen, denen bisher in der Literatur noch keine größere Beachtung geschenkt ist.

Der schwerste Fall betraf einen 63 Jahre alten Amtsgerichtsrat, dessen Vater bereits an Gicht gelitten hatte, und bei dem die gichtischen Erscheinungen im 30. Lebensjahre aufgetreten waren. Nach Intervallen von 2—3 Jahren traten die Recidive auf, nach 15 Jahren des Leidens wurden zahlreiche Tophi entdeckt, die in den letzten 4 Jahren häufig ulcerierten. Patient ist starker Potator. — Die Urinmenge stieg während der klinischen Beobachtung, im übrigen zeigte der Urin jedoch keine pathologischen Veränderungen. In der letzten Zeit bekam der Patient übelriechenden Auswurf, Schmerzen am Hals und Schluckbeschwerden, die durch eine bei der Sektion gefundene Pharynxphlegmone ihre Erklärung fanden. Patient suchte die Charité am 11. Dezember 1903 wegen eines besonderen starken Gichtanfalles auf. Er kam am 2. Februar 1904 zur Sektion. Das Sektionsprotokoll sei hier gekürzt wiedergegeben.

Mäßig genährter älterer Mann. Knie-, Fuß- und Fingergelenke stark verdickt und deformiert. An den Ohren, den Händen, besonders an den Fingergelenken und Kniegelenken zahlreiche kleine erbsengroße und walnußgroße Tophi. Die Gelenkflächen der Fuß- und Kniegelenke sind sämtlich mit einer ununterbrochen kreidigen Schicht überzogen, die fast 1 mm weit in den Knorpel hineinragt. An mehreren der Gelenke sieht man besonders in der Randzone der Gelenke mehrere bis erbsengroße kreidige Partien in den Knochen hineinragen. Zum Teil sind an diesen Stellen zwischen den kreidigen Massen noch deutlich Knochenbälkchen zu sehen, zum Teil fehlen dieselben, und man hat nach Entfernung einer Tophusmasse eine kleine Knochenhöhle vor sich. Das paraartikuläre Gewebe, besonders die Sehnen sind von weißen Streifen und Pünktchen durchsetzt. Beide vorderen Großzehengelenke sind ankylotisch. Um die noch eben sichtbare Gelenklinie herum sieht man das Knochengewebe durchsetzt von weißen kreidigen Massen, innerhalb derer die Knochenstruktur zum Teil nicht mehr zu sehen ist. An den Rändern der Gelenkflächen sieht man leistenartig vorspringende ungleichmäßige Knochenwucherungen.

Beim Abnehmen des Sternums gerät man am Jugulum auf eine eitrig jauchige Partie, die sich auf der rechten Halsseite zwischen den Muskeln bis über die Apertur des Kehlkopfes hinauf erstreckt. Kehlkopfeingang und Speiseröhrenschleimhaut sind geschwollen. Beim Öffnen der Trachea sieht man zwischen Trachea und Oesophagus vom oberen Teil des Kehlkopfes abwärts eine phlegmonöse Eiterung des Gewebes, welche die Oesophagusschleimhaut von der Unterlage abgehoben hat. Trachealschleimhaut gerötet und mit stinkendem eitrigen Schleim bedeckt. Etwa 3 cm unterhalb der Cartilago cricoidea befindet sich an der hinteren Tracheaschleimhaut eine etwa 1 cm lange und 3 mm breite tiefe geschwürige Stelle, an der besonders viel eitriger Schleim sich befindet und die scheinbar mit der phlegmonösen Partie in Verbindung steht. Unterhalb dieser Stelle ist die Trachea etwa 2½ cm in die Länge nekrotisch von grünlich schmutziger Farbe. In der rechten Morgagnischen Tasche sieht man einen kleinerbsengroßen weichen gestielten graurötlichen Polypen.

Beide Lungen zeigen in den Unterlappen circumscripte luftleere, prominierende Partien von dunkelgrauroter Farbe. An den Unterlappen sind beide Pleuren mit dicken fibrösen Schwarten und feineren fibrinösen Auflagerungen versehen.

Herz größer als die Faust. Beide Ventrikel erweitert, der linke Ventrikel wenig hypertrophisch. Die Muskulatur von gelbbräunlicher Farbe. Die Klappensegel sind verdickt, die Aorta zeigt atheromatöse Veränderungen.

Milz 15,83, Kapsel verdickt. Pulpa weich von braunrötlicher Farbe.

Um beide Nieren eine sehr starke Fettkapsel. Die Nieren selbst sehr klein. Oberfläche fein- und grobhöckerig, von graurötlicher Farbe. Auf der Oberfläche größere und kleinere Cysten mit teilweise klarem Inhalt, teilweise enthalten sie eine gelblichweiße etwas bröcklige Masse. Einzelne von den gelblichen Höckern enthalten kreideweiße Stippchen. Nierenrinde teilweise 1—2 mm breit, das ganze Parenchym bis $1\frac{1}{2}$ cm dick. Auf dem Durchschnitt sieht man in der Marksubstanz zahlreiche weiße Punkte und kleine Striche. Letztere verlaufen in der Richtung der geraden Harnkanälchen. Im Nierenbecken geringe Spuren etwas trüben Urins, Schleimhaut etwas gerötet.

Harnblase erweitert, Schleimhaut sehr blaß.

Die anderen Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Diagnose: Nieren- und Gelenkgicht. Schrumpfnieren. Paraösophageale Phlegmone mit Durchbruch in die Trachea. Tracheitis purulenta. Aspirationspneumonie. Pleuritis fibrinosa und fibrosa. Kehlkopfpolyp. Hypertrophie und Dilatation des Herzens mit fettiger Entartung der Muskulatur.

Die zweite Sektion betraf einen 50 Jahre alten Maler, der ebenfalls längere Zeit in der Charité beobachtet worden ist. Die mir freundlichst zur Einsicht gegebene Krankengeschichte gab anamnestisch zu erkennen, daß der Vater schon ein Gelenkleiden gehabt hat. Der Patient selbst bekam mit 35 Jahren den ersten Gichtanfall in der rechten großen Zehe. Die Anfälle wiederholten sich in Zeiträumen von 6 Wochen bis zu einem Jahr. Es wurden nacheinander die verschiedenen Gelenke befallen. Der Mann hat angeblich täglich 5 Glas Bier getrunken. Am Urin wurde auch hier keine pathologische Veränderung konstatiert. Klinisch wurden kurz vor dem Tode Mundblutungen beobachtet, die auf eine allgemeine hämorrhagische Diathese bezogen wurden.

Sektionsprotokoll lautet: Ziemlich großer Mann. Über dem Kreuzbein ein pflaumenkerngroßer Decubitus mit gereinigter Geschwürswunde. Rechtes Kniegelenk unförmig verdickt, weniger die Handgelenke. Zahnfleisch mit schmierigem Blut bedeckt, aber ohne Bleisaum.

Herz größer als die Faust. Aorta hat nur zwei Klappen, indem die hintere und vordere verwachsen sind. Auf dem Grunde des aneurys-

matisch erweiterten Sinus Valsalvae findet sich eine Leiste der alten Teilung entsprechend. Muskulatur braunrot. Papillarmuskeln dick, kurz.

Lungen emphysematös in den Unterlappen. Bronchien erweitert, mit bräunlichem stinkenden Schleim bedeckt.

Zungengrund ziemlich glatt.

Milz sehr weich, faulig. Gefäßdurchschnitte hart.

Linke Niere. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche granuliert. Aus einer am unteren Pol gelegenen haselnußgroßen Höhle entleert sich bräunliche klare Flüssigkeit. Man sieht von der graurötlichen, etwas gelb gefleckten Rinde nur einen schmalen zackigen Saum. Die Markkegel sind über und über durchsetzt von kreidig glänzenden Flecken. Auch an der Oberfläche sieht man hier und da ganz feine punktförmige weiße Stippchen. Die Markkegelspitzen sind abgeflacht und mit einer weißgelben Masse inkrustiert.

Die rechte Niere zeigt die gleichen Veränderungen wie die linke.

Harnblase dickwandig und klein. An der hinteren Wand eine haselnußgroße Tasche. Überall trabekelartige, auf der Höhe rötliche Erhebungen, zwischen denen die Schleimhaut grünlich gefärbt ist.

Bei der Eröffnung des Kniegelenkes läuft eine große Menge zäher, mit weichen schmierigen Flocken durchsetzter Flüssigkeit ab. Die Gelenkflächen der Kondylen und Patella sind reichlich mit kreideartigen weißen Massen bedeckt. Ebensolche Massen befinden sich in großer Menge in den das Kniegelenk umgebenden Partien. Auch die Bursa praepatellaris ist mit ähnlichen weißen Einlagerungen durchsetzt. Die Metatarsophalangealgelenke sind gleichfalls von weißen kreidigen Massen bedeckt. Bei Durchschnitten durch die Knochen sieht man die Knorpelgelenkflächen von einer ununterbrochenen weißen Schicht eingenommen, von der aus, besonders an den Gelenkrändern, erbsengroße und kleinere weiße Herde in den Knochen gehen. Innerhalb dieser Herde ist die Knochensubstanz zum Teil zerstört und man sieht dieselbe ersetzt durch weiße kreidige Massen. Die Knorpelfläche der Kondylen ist höckrig, zum Teil ist der Knorpel verschwunden, während an den Rändern neuer Knochen in geringer Menge gebildet ist.

Diagnose: Nieren- und Gelenkgicht. Schrumpfnieren. Bronchitis. Alte endokarditische Veränderungen an der Aortenklappe. Hämorrhagisch-eitrige Stomatitis. Cystitis.

Ich gehe nunmehr zur Betrachtung der mikroskopischen Bilder über.

Bei der Technik der Gichtpräparate, in welchen die Kristalle erhalten bleiben sollen, ist schon von Riehl und anderen betont worden und es muß immer von neuem gesagt werden: es dürfen die Präparate mit Wasser oder dünnen alkoholischen Flüssigkeiten nur ganz kurz in Berührung kommen, wenn man

nicht Gefahr laufen will, falsche Resultate zu bekommen. Gerade die feinen Kristallnadeln an den rundlichen Nekroseherden sind es, die sich zuerst da, wo die Kristalle dünner ausgestreut sind, d. h. an der Peripherie der Herde, lösen. Die Gewebsstücke wurden sofort in absoluten Alkohol eingelegt und eingebettet. Die Schnitte löste ich in Xylol, brachte sie dann in Alkohol und färbte sie mit einer möglichst konzentriert alkoholischen Lösung von Bismarckbraun. Kontrollschnitte wurden in warmes Wasser oder Lysidinlösung zum Lösen der Kristalle gebracht und dann beliebig mit Hämatoxylin oder van Gieson oder anderen Farben gefärbt. Zur Erkennung der Harnsäure wurde die Murexidprobe angewandt.

Ich gehe zunächst an die Beschreibung der Nierenschnitte des 1. Falles. Die Diagnose der Schrumpfnieren wurde mikroskopisch in vollem Maße bestätigt. Im Bereich der schön ausgebildeten Granula finden wir in der Rinde weit ausgedehnte gewundene Harnkanälchen mit zum Teil noch gut erhaltenem, zum Teil nekrotischem Epithel. Die Glomeruli sind innerhalb der Granula gut erhalten. In der Rinde sieht man kleinere und größere Cysten ausgekleidet mit kubischem Epithel, in manchen von ihnen befinden sich Haufen abgestoßener Epithelzellen. An einer kleineren Serie von Präparaten konnte ich eine größere cystische Erweiterung beobachten, in die hinein fibröse, aus dem interstitiellen Gewebe herstammende Bäumchen ragten, die mit kubischem Epithel bekleidet waren. Das Ganze stellte offenbar eine adenomatöse Wucherung der Harnkanälchen vor, wie sie als kongenitale Bildung öfters zur Beobachtung kommt und von einigen Forschern mit der kongenitalen Cystenbildung in Beziehung gebracht worden ist. Die Schrumpfherde zeigen zellige Infiltration und fertiges Bindegewebe. In ihnen sind die vielfach hyalin degenerierten. mit dicker, fibröser Kapsel versehenen und nahe aneinander gerückten Glomeruli eingelagert. Abgesehen von ein paar kleinen Kalkablagerungen in dem erwähnten Adenom und ein paar kleinen interstitiellen harnsauren Kristallherden fehlten sonst Ablagerungen in der Rinde vollständig. Stellenweise waren die Harnkanälchen durch hyaline Zylinder angefüllt. Amyloide Degeneration, wie sie Litten uns mitgeteilt hat, wurde nicht vorgefunden. Außer-

ordentlich reichlich sind dagegen die gichtischen Veränderungen, die sich in der Marksubstanz befinden. Das interstitielle Gewebe der Markkegel ist sehr verbreitert und zellarm. Die Harnkanälchen sind meist eng, atrophisch, viele sind untergegangen. Die Uratherde liegen, soweit sich das noch beurteilen ließ, im interstitiellen Gewebe am häufigsten, weniger zahlreich fand ich sie in den atrophischen ausgedehnten Harnkanälchen und in Gefäßen.

Es sind nun die Uratherde zweierlei Art. Die einen sind meist rundlich oder oval, wie sie Ebstein in seinen Abbildungen uns vorgeführt hat; die Kristalle sind sehr klein, zart, nadelförmig und liegen in großen Haufen zusammen. Um sie herum sieht man meist kleinzellige Infiltration und Bildung feiner Bindegewebsfasern. Hier und da sieht man Riesenzellen in der Nähe der Kristalle liegen. Bei Auflösung der Kristalle zeigt sich eine feinkörnige, heller gefärbte nekrotische Masse, in der vereinzelt Lymphocyten und auch zuweilen Bindegewebskerne zu finden sind. Anders verhält sich dagegen die zweite Kategorie von Kristallherden, die aus groben, großen, rhombischen Kristallen bestehen, die ganz verschieden an Größe einmal im interstitiellen Gewebe gelegen sind, dann wieder die Harnkanälchen ausfüllen, deren Wand öfters durchstechen und noch weit in das Nachbargewebe hinein sich verfolgen lassen. Vielfach haben diese Kristalle das Gewebe auseinandergedrängt, und man sieht nach Auflösung der Kristalle, die langsamer vor sich geht als die der erst beschriebenen Kristallherde, weite Gewebslücken. Die Ränder des umgebenden Nierengewebes sind durch Bindegewebe eingesäumt; hier und da sieht man kleine lymphocytäre Ansammlungen. Von wirklicher Nekrose des Gewebes ist weniger oder nichts zu sehen. Da wo sich bei den großen Kristallen nach Auflösung derselben Nekrose zeigte, schloß dieselbe sich in der Form genau der Kristallform an. Viele der großen Kristalle lagen einzeln oder in Büscheln in ganz gesundem Gewebe. Direkt an den großen Kristallen aber sieht man nun die schönsten Riesenzellen in großer Zahl mit 20 oder noch mehr Kernen versehen. Der Zelleib hat sich an die Kristalle fest angesaugt, umgibt dieselben oft ganz und sendet lange pseupodienartige Fortsätze den Kristallen entlang

aus. In vielen dieser „Urophagen“, wie sie Litten genannt hat, sah ich die bekannten Uratfragmente in ansehnlicher Größe und Menge. Dabei war die Färbbarkeit der Zellkerne unvermindert. Die Form der Kerne war nicht überall gleich, die einen hatten deutliche bläschenförmige Kerne, die den Kernen der Harnepithelien an Größe und Gestalt gleichkamen. Auch ich konnte wie Litten den Übergang von Epithel in die Riesenzelle an einigen Präparaten direkt beobachten, andererseits aber sah ich oft Riesenzellen mit deutlich länglichen, schlanken Kernen, die ihrer Form nach nur dem Bindegewebe entstammen konnten. Mehrere der Riesenzellen lagen an einzelnen gröberen Kristallen, die ihrerseits in ganz gesundes Gewebe eingebettet waren.

Der zweite Sektionsfall zeigte im großen und ganzen dieselben Verhältnisse wie der erste, nur waren die Ablagerungen der Kristalle in weit geringerem Maße vorhanden. Auch hier konnte ich stets kleine rundliche Nekroseherde mit feinen Nadeln und gröbere Kristallisationen mit und ohne Nekrose beobachten. Kristallfragmente innerhalb der Riesenzellen wurden hier nicht nachgewiesen. An zwei weiter untersuchten Gichtnieren sah ich ähnliche Veränderungen.

Es fragt sich nun, welche Schlüsse wir aus den eben beschriebenen Bildern ziehen dürfen.

Zunächst ist mit Sicherheit festgestellt, daß Kristalle sich im gesunden Gewebe bilden können, ohne daß eine Nekrose des Gewebes zustande kommt. Hierin schließen sich meine Beobachtungen den Befunden von Likatscheff, Freudweiler und His an.

Die Behauptung von Schreiber und Zaudy, daß die im gesunden Gewebe gefundenen Kristalle als agonale oder postmortale Bildungen anzusehen seien, wird durch das Vorhandensein von Riesenzellen und Lymphocyten an den Kristallen hinfällig. Beide Zellarten sind wir gewohnt als Ausdruck chronischer Prozesse aufzufassen, ebenso wie die Bindegewebsbildung, welche hiermit Hand in Hand geht. Wir haben nun weiter nach der Beziehung der Kristalle zu den Nekrosen zu fragen. Ich erwähnte bereits, daß Likatscheff beide Vorgänge koordiniert entstehen lassen will durch irgend ein im

Gewebssaft entstehendes giftiges Stoffwechselprodukt. Wie schon erwähnt, sind in diesem Sinne verschiedene Abbauprodukte des Eiweißes dafür verantwortlich gemacht worden.

Nach meiner Ansicht spricht jedoch gegen diese Hypothese der Umstand, daß die Nekrose sich an die Kristalle sehr eng anschließt; bei vielen der gröberen Kristalle sieht man nach Auflösung derselben eine vollkommen kongruente Nekrose des Gewebes. Auch ist der Befund von Nekrosen ohne Kristalle in meinen Präparaten ein durchaus unsicherer gewesen. Ich fand immer bei starker Vergrößerung meist noch einzelne feine Kristallnadeln oder eine strahlige Anordnung der nekrotischen Massen, durch die man auf vorher vorhanden gewesene Kristalle schließen konnte. Es ist mir deshalb sehr wahrscheinlich, daß eine innigere Beziehung zwischen Kristall und Nekrose besteht, und zwar muß nach dem vorher Gesagten die Kristallisation als der primäre Vorgang und die Nekrose als das Endresultat einer schädigenden Wirkung der Kristalle angesehen werden.

Danach hätten wir weiterhin nach der Wirkungsweise der Kristalle und dem Entstehungsmodus der Nekrose zu forschen. Diese strittige Frage ist morphologisch allein nicht zu entscheiden und kann wohl nur mit Unterstützung der Chemie gelöst werden. — Daß lediglich durch das mechanische Moment des Druckes von den Kristallen aus die Gewebsveränderung entstehen soll, wie das von Autoren in Hinsicht auf die chemische Unwirksamkeit der Harnsäure auf das Gewebe befürwortet wird, ist morphologisch nicht ganz wahrscheinlich, zumal wir als Folgeerscheinung der Druckwirkung die Atrophie zu finden gewohnt sind und nicht die Nekrose. Wir haben es aber hier mit richtiger Nekrose zu tun, was besonders noch bei den nachher zu beschreibenden Knorpel- und Knochenveränderungen deutlich hervortreten wird. Die Vorstellungen Minkowskis, daß die Nekroseherde in der Niere als Kunstprodukte oder Einschlußmassen von den Kristallen, welch letztere schließlich doch auch nekrotische Gewebsteile darstellen, anzusehen seien, ist wohl kaum aufrecht zu erhalten. Ich werde darauf bei den Sehnen und Knochen noch kurz einzugehen haben. — Neben der mechanischen Druckwirkung, die bei der Reaktion

des Gewebes eine größere Rolle spielen kann, hat Aschoff die Osmose in Erwägung gezogen, und es ist wohl denkbar, daß durch die höhere Konzentration an Salzen des umgebenden Zellsaftes aus der Zelle wässrige Flüssigkeit entzogen werden kann und daß dadurch die Zelle geschädigt wird. Ob dadurch aber eine Nekrose oder nicht vielmehr nur eine Schrumpfung der Zelle infolge des Flüssigkeitsverlustes resultiert, bleibt nachzuweisen. Die nachher zu beschreibenden Knochenveränderungen lassen mich vielmehr doch auf die Frage zurückkommen, ob nicht die Harnsäure und ihre Salze eine Giftwirkung ausüben können. Vielleicht ist hierbei die Gegenwart anderer Substanzen, die wir nicht kennen, erforderlich. Jedenfalls spielt die toxische Wirkung der Harnsäure und ihrer Salze auf das Gewebe eine wesentliche Rolle. Bemerken möchte ich noch, daß da, wo eine feine Verteilung der zarten nadelförmigen Kristalle vorkommt, wie an den rundlichen Herden in der Niere, an den Sehnen, Tophi und Knochen die Nekrose viel ausgedehnter und vollständiger ist, als bei den groben Kristallen, bei denen, wie ich schon sagte, die Wirkung geringer ist. Hier spielen sehr wahrscheinlich wohl Dauer des Auskristallisierens und der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit eine bestimmte Rolle.

Die Erscheinungen an den Tophi sind von Freudweiler, Riehl, His und Rindfleisch eingehend abgehandelt, und ich kann durch meine mikroskopischen Beobachtungen nichts Neues hinzufügen. An den Tophi sind die Kristallisationen immer fein und nadelförmig und man bekommt nach ihrer Lösung stets eine vollständige Nekrose des darunterliegenden Gewebes zu sehen. Die Anzahl der Riesenzellen kann hier manchmal eine bedeutende sein.

Die großen Massen abgestorbenen Gewebes, wie wir sie am Tophus vor uns haben, sprechen nach meiner Ansicht ebenfalls gegen die Annahme von Einschlußmassen der Kristalldrusen, die kaum in so festem Zusammenhange mit dem umgebenden Gewebe bleiben würden.

An den Sehnen beider Fälle konnte man schon makroskopisch eine starke Ablagerung der Kristalle bemerken, und mikroskopisch fanden sich zum Teil perlschnurartig die kleinen

rundlichen und ovalen Herde in Menge. An den Präparaten des ersten Falles sah ich, wie Fremdkörperriesenzellen, die nicht in sehr großer Menge vorhanden waren, mit Kristallfragmenten vollgepfropft waren und sich in die Herde so „hineingefressen“ hatten, daß sie in tiefen Lakunen lagen. Die Kerne der Riesenzellen waren meist rund und ihre Herkunft aus den Lymphocyten ist sehr wahrscheinlich. Mir gelang es ferner, den Übergang von gesunden Sehnenfasern in nekrotische zu beobachten, so daß auch hierdurch der nekrotisierende Prozeß sichergestellt ist. Bei den Sehnen sah ich vielfach überstehende Nekrose, wie sie bei allen Präparaten Ebsteins sich zeigten, doch mußten meine Schnitte, um glatt aufgelegt werden zu können, auf warmes Wasser ausgebreitet werden, und es könnten eventuell diese Befunde infolge der Lösung der Kristalle nicht ganz einwandsfrei sein.

Weniger bekannt sind nun die Knorpel- und Knochenveränderungen.

Zur Untersuchung wurden vom zweiten Fall Stücke von der der Tibia angehörenden Kniegelenkfläche genommen und vom ersten Fall die Gelenkflächen der Großzehengelenke. Der größte Teil der Stücke wurde entkalkt und in Paraffin resp. Celloidin eingebettet, während kleinere Scheiben zu frischen Knochenschliffen benutzt wurden. Bei letzteren zeigte sich sehr schön, wie die ganze Knorpelgelenkfläche zu ungefähr $\frac{1}{3}$—$\frac{2}{3}$ eingenommen war von stark ineinander verfilzten Kristallhaufen, von denen einige bis an den Knochen heranreichten. Im polarisierten Lichte schimmerten die Urate deutlich goldgelb im Gegensatze zu dem weißlichen Glanz des Knorpels. Die von Ebstein beschriebene dunklere Zone des Knorpels an der Grenze der Uratablagerungen, die sich nach Ranvier überall dort finden soll, wo der Knorpel erkrankt ist, konnte ich bei meinen Fällen nicht nachweisen. Nach der Auflösung der Kristalle sah man zunächst im Bereich der Kristallablagerungen den vollständig nekrotischen Knorpel. Die Kerne waren ungefärbt, die Grundsubstanz aufgefasert und an der Oberfläche gefranst. Unter der nekrotischen Zone waren die Kerne in den Kapseln gewuchert. An den Gelenkflächenrändern zeigten sich teilweise Knochenbälkchen über den

Knorpel gelagert, deren Bildung bei dem schon makroskopisch deutlich vorhandenen deformierenden Prozeß nicht wundernehmen kann. Die Knorpelnekrosen waren besonders umfangreich in der Randzone der Gelenkfläche in der Nähe der Gelenkkapseln, und hier lagen an den nekrotischen Partien zahlreiche Lymphocyten und feine Bindegewebszellen und zwischen den Gewebsmaschen eine Anzahl größerer und kleinerer Riesenzellen. Die Riesenzellen lagen auch hier wie in den Nierenherden ganz dicht an dem nekrotischen Gewebe. Nach dem Knochen zu bemerkte man ferner rundliche, mit Eosin stärker gefärbte Nekroseherde, die sich auf die Markräume ausdehnten. Dieselben waren ebenfalls umgeben von zelligen Infiltrationen und Riesenzellen. An diesen Stellen sind nun auch die gichtischen Veränderungen im anliegenden Knochengewebe zu suchen.

Über die Veränderungen des Knochens bei Gicht haben Cruveillhier und Dufresne bereits berichtet, Cruveillhier sah erbsengroße Herde im Knochen, die teilweise mit dem Knorpel in Berührung waren, die sich aber auch getrennt von demselben mitten im Mark befanden. Rindfleisch hat ebenfalls diese Knoten bei schweren Gichtanfällen gesehen und bemerkt, daß die Kristallbüschel am Knochen ohne Rücksicht auf die Textur des Gewebes verteilt seien. Nähere histologische Angaben über Knochengicht habe ich nicht gefunden.

In meinen Fällen schlossen sich die erbsengroßen Knochenherde an den Knorpel direkt an. Vielfach war die Struktur des Knochens makroskopisch noch gut zu erkennen und man konnte die Knochenbälkchen deutlich in dem kreideweißen Gewebe verfolgen. An den stark veränderten Partien fielen jedoch die Knochenbälkchen fort, und man hatte nur noch eine weiche Tophusmasse, durch deren Entfernung ein Loch im Knochen entstand. Am Knochenschliff zeigten sich im polarisierten Lichte folgende Bilder: Direkt unterhalb des Knorpels sieht man diskontinuierlich Urathäufchen glänzen. Zum Teil waren dieselben klein und stark glänzend und entsprachen den mit Kristallen vollgepfropften Knochenkörperchen. Von ihnen zu trennen waren mehr diffuse. matt glänzende Partien, die von feinen Uratablagerungen herrührten und die in der Knochen-

substanz selbst lokalisiert waren. Im Knochenmark zeigten sich große rundliche Uratherde, die zum Teil die feinen Knochenbälkchen überdeckten. Von den entkalkten Schnitten habe ich mikroskopische Zeichnungen anfertigen lassen (Taf. IX).

In dem Übersichtspräparat Fig. 1 sieht man zunächst zahlreiche rundliche, zum Teil konfluierende, mit Eosin rosa gefärbte homogene Nekrosen, die mit denen in der Niere fast vollkommen übereinstimmen. Sie liegen fast alle in der Marksubstanz und um sie herum ist das noch restierende Markgewebe fibrös verändert und mit Lymphocyten durchsetzt. An den nekrotischen Herden liegen mächtige Riesenzellen mit den verschiedensten Formen und Größen. Fig. 2 zeigt solche abgebildet, wie sie in Halbmondform die Nekrosen resp. die hier zu denkenden Kristalle umfassen. Ihre Kernform ist meist rund und ihre Entstehung aus den Lymphocyten am wahrscheinlichsten. Viele von den Nekroseherden legen sich direkt an die Knochenspangen, die ihrerseits verschiedene Veränderungen erfahren haben. Während die weiter von den Gichtherden entfernten Knochenbalken deutlich lamellösen Bau zeigen und die Knochenkörperchen gut gefärbt erscheinen, ist der Lamellenbau im Bereich der Gichtveränderung meist zerstört oder undeutlich. Die Knochengrundsubstanz ist leicht gekörnt. Die Knochenzellen sind größtenteils untergegangen und man sieht hier und da nur noch Andeutungen von ihnen, wie das Fig. 3, Taf. IX zeigt. An mehreren Stellen kann man nun verfolgen, wie die Knochensubstanz eine hellere Färbung annimmt, die Grenzen der Knochenbälkchen verwaschen werden und wie sich allmählich der Knochen in die Nekrosen des Markes aufzulösen scheint. In größeren Marknekrosen sieht man oft noch kleine Inseln von bläulich gefärbtem Knochengewebe (Taf. IX, Fig. 1).

Während wir an den Marknekrosen zahlreiche Riesenzellen beobachteten, konnten solche an den Knochenbälkchen nur selten nachgewiesen werden.

Es bestehen also, nach diesen Bildern zu schließen, im Knochenmark und im Knochen dieselben Veränderungen bei der Gicht, wie wir sie an den anderen Organen finden: Ablagerung von Uratkristallen in den Knochenkörperchen und in

der Knochensubstanz und Ablagerungen im Knochenmark mit starker Nekrosebildung. Das Markgewebe reagiert auf die Kristallbildung durch Wucherung eines derben fibrösen Gewebes, welches durchsetzt ist von Lymphocyten und zahlreichen Riesenzellen, die wir wohl auch hier als Fremdkörperriesenzellen anzusehen haben. Die Substanz des Knochens selbst geht Veränderungen ein, die zur völligen Nekrose und zu einer Art Auflösung der Knochengrundsubstanz führen, die, wie ich glaube, nur durch eine chemische toxische Wirkung von seiten der Harnsäure erklärt werden kann.

Daß es sich ferner um wirkliche Nekrosebildung handelt und nicht allein um atrophische Vorgänge, zeigen die Abbildungen. Die große Ausdehnung solcher Nekrosen ferner lassen es auch hier unwahrscheinlich erscheinen, daß es sich nur um Einschlußmassen der Kristalle handelt.

XVI.

Die Entstehung der Varicen der Vena saphena in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie in Rostock.)

Von

S. Kashimura aus Tokio in Japan.

Das für diese unter Leitung von G. Ricker entstandene Arbeit verwertete Material besteht aus 35 Venae saphenae vom Menschen, die durch Operation gewonnen sind. Sie sind an sämtlichen voneinander verschiedenen Stellen untersucht und genau beschrieben worden; wir geben im folgenden nur so viele Protokolle abgekürzt wieder, als notwendig ist, um später auf Grund der Befunde auf den verschiedenen Stadien den ganzen als typisch nachweisbaren Prozeß darzustellen. Als Vergleichsobjekte haben zahlreiche Saphenae von Leichen gedient.

Die Präparate sind in Formol fixiert, in Paraffin eingebettet, nach Weigert auf Elastinfasern, danach mit Hämalaun und schließlich mit van Giesonscher Lösung auf Collagenfasern gefärbt worden.

Die vom selben Objekt stammenden Präparate sind in einer solchen Reihenfolge beschrieben, daß die leichteren Veränderungen den stärkeren vorangehen; es sei gleich bemerkt, daß diese Steigerung mit der größeren Entfernung von der Mündungsstelle der Vena saphena erfolgt. Auch die einzelnen Objekte sind so gut wie möglich nach der Schwere ihrer Veränderungen aufgeführt. Die Berechtigung, zwei Gruppen zu unterscheiden, wird sich aus der späteren Darstellung ergeben.

I. Gruppe.

1. 31jährige Frau.

Makroskopischer Befund: Die Vene ist gestreckt und in verschiedenem Maße verdickt; das Lumen ist eng.

Mikroskopischer Befund:

a) Die Mediamuskelbündel sind leicht verdickt, anscheinend an Zahl nicht vermehrt. Das Collagenbindegewebe ist ungefähr in gleichem Verhältnis, und zwar an Fasern, vermehrt, während die Elastinfasern verringert sind. Die Intima ist überall stark verdickt und besteht aus sehr feinen Elastinfasern, daneben sind in ihr Muskelfasern und zellarmes Collagenbindegewebe vorhanden. Gegen die Media hin wiegen die Collagenfasern stark vor. Die Externa ist unverändert.

b) Eine etwas dickere Stelle: Die Mediamuskellagen sind etwas zahlreicher und dicker, desgleichen die Collagenfaserbündel. Elastinfasern liegen an der Grenze der Muskelbündel und sind im ganzen weniger zahlreich, als dem Gehalt der Media an Collagenfasern entspricht. Die Media ist locker. Die Intima ist ebenfalls stark und gleichmäßig verdickt; sie besteht aus sehr zahlreichen, verdickten Muskelfasern und zellarmem Collagenbindegewebe. Die Externa ist unverändert.

2. 45jähriger Mann.

Makroskopischer Befund: Die Vene ist verdickt und sehr eng, im ganzen gestreckt. Einige kurze Strecken sind geschlängelt bei gleicher Dicke der Wand. Dicke und Weite schwanken wenig. Innen sieht man an einigen Stellen die Falten etwas unregelmäßig angeordnet und verschieden hoch (Stellen früherer Klappen.)

Mikroskopischer Befund:

a) In allen drei Häuten liegen die Elastinfasern an den gewöhnlichen Stellen, aber sie sind verdünnt und an Zahl vermindert. Die Collagenfasern sind zahlreicher und dicker als in einer normalen Saphena, dadurch besteht eine leichte Verdickung der Wand, vor allem in der Intima. Die

Muskelfasern sind weit zahlreicher als in einer normalen Vene. An den Orten der vermehrten Collagenfasern liegen die langen schmalen Zellen in weiteren Abständen voneinander als im Bindegewebe einer normalen Saphena. Ein von dieser Stelle abgehender Ast der Vene ist durch Zunahme der Muskelfasern verdickt. Die Elastinfasern sind auch hier stark vermindert; das Collagenbindegewebe ist nicht vermehrt.

b) Eine etwas weitere Stelle: Im allgemeinen ist diese Stelle wie die vorhin beschriebene. Auf einer Hälfte der Gefäßwand ist die Intima verdickt in bezug auf Collagenfasern und Muskelfasern. Eine Elastica interna ist auf kurze Strecken am Lumen vorhanden. Eine andere Stelle der Intima erhebt sich als Leiste ins Lumen, die im Vergleich mit einem normalen Klappenzipfel stark verdickt ist und fast nur aus Collagenfasern mit äußerst spärlichen Zellen besteht (Klappe).

Der Befund in der ersten Gruppe von Venen ist so klar und einfach, daß wir uns mit den zwei Beispielen begnügen können. In dieser reinen Ausbildung ist er uns an dem durch Operation gewonnenen Material, meist stärker veränderten Venen, selten vorgekommen, während wir ihm als Veränderung von Teilstrecken noch oft begegnen werden.

Die Betrachtung mit bloßem Auge ergibt ohne weiteres, daß die Venenwand in der ganzen oder dem größten Teil ihrer Länge stark verdickt ist. Man hat nicht den Eindruck einer Vene. sondern einer Arterie, oder vielmehr einer Arterie mit im Verhältnis zur Weite verdickter Wand. Dazu sind derartige Venen meist stellenweise geschlängelt.

Derartige Venen sind sehr bald nach der Herausnahme aus dem Körper auffällig fest und eng, innen sind in regelmäßigen Abständen voneinander längs verlaufende Falten sichtbar.

Es handelt sich hierbei um eine bei der Trennung vom Körper erfolgte letzte Kontraktion und wohl auch um die Totenstarre, die zurzeit meist als Gerinnung von Eiweißkörpern der Muskulatur aufgefaßt wird.

Die Verdickung beruht, wie die mikroskopische Untersuchung nachweist, auf einer Hyperplasie der Venenwand.

Sie ist am auffälligsten in der Media; ihre Muskelbündel sind entweder nur verdickt, oder auch ihre Zahl ist vermehrt; selbst die einzelne Muskelfaser ist sehr häufig ungemein verdickt, so wie man sie im puerperalen Uterus oder in manchen

Fibromyomen antrifft. Diese Beobachtung ist regelmäßig; dazu haben wir häufig vermehrte und verdickte Muskelfasern auch in der Intima und verdickte, längsverlaufende Muskelbündel in der Externa angetroffen.

Hyperplastisch ist zweitens das Collagenbindegewebe der Venenwand; nahezu regelmäßig, wenn auch nicht an allen Stellen einer Saphena das der Intima, in allen Beispielen und gleichmäßig das der Media; häufig auch das der Externa.

Die Hyperplasie betrifft die Fasern, die Zellen sind ohne Zweifel in der Regel nicht vermehrt, sondern ihre Abstände sind durch das neugebildete Collagen gegen die Norm gesteigert. An anderen seltenen Stellen und Venen sind auch die Zellen leicht vermehrt; sie liegen, wie im normalen Bindegewebe der Venenwand und in derselben Proportion zur Menge der Fasern. lang, schmal, mit kaum nachweisbarem Zelleib in gleichen Abständen den Fasern an; nirgends haben wir freie Spindelzellen oder kugelige kleine Zellen, Lymphocyten, angetroffen.

Im Gegensatz zu der Vermehrung dieser Bestandteile der Gefäßwand sind die Elastinfasern nicht im richtigen Verhältnis mit vermehrt, sondern vermindert. So fehlt z. B. die Elastica interna oder ist nur in Bruchstücken vorhanden; die Elastinfasern der Media sind verdünnt und an Zahl verringert, oder fehlen ganz.

Alle diese Veränderungen nehmen von der Peripherie nach dem Zentrum hin an Stärke zu.

Aus diesen klaren und einfachen Befunden geht hervor. daß in der Venenwand ein Wachstum stattgefunden hat, das besonders die Muskulatur, daneben das Collagenbindegewebe betroffen hat, während die Elastinfasern abgenommen haben: auf Wachstum ist auch die Schlängelung zurückzuführen.

Der Ausgangspunkt unserer Erklärung des bisher angegebenen Befundes hat die Tatsache zu sein, daß die Venen Organe mit einem vom Nervensystem abhängigen Tonus sind: Ludwig mit Thiry, sowie Goltz haben ungefähr gleichzeitig. im Jahre 1864, den Nachweis erbracht. Bekannt ist besonders der im 26. Band dieses Archivs beschriebene Goltzsche Klopfversuch am Frosch: maximale Erweiterung der Venen der

Baucheingeweide auf lokalen Reiz, so daß das Herz nicht genügend Blut erhält und austreibt und in der Diastole stehen bleibt. Der Versuch lehrt gleichzeitig die Bedeutung der peripherischen Gefäßganglien auch für die Venen, gelingt er doch auch nach Zerstörung des zentralen Nervensystems.

So konnte denn Goltz, in einer weiteren Arbeit, im 29. Band desselben Archivs, den Satz aussprechen, daß die Blutbewegung vom Herzen und vom nervösen Tonus der Gefäße, auch dem der Venen, abhängt.

Ungefähr zur selben Zeit, im Jahre 1863, hat His, im 26. Bande dieses Archivs, den Verlauf der Nerven in der Arterien- und Venenwand beschrieben; mit den späteren verbesserten Methoden ist dann der Nachweis erbracht worden, daß wie an die glatten Muskelfasern überhaupt, so auch an die der Gefäße ein Ästchen der Endausbreitung einer Nervenfaser herantritt und knopfartig endet.

Die muskelreiche Venenwand kann, um einen Ausgangspunkt der Betrachtung zu gewinnen, in einem mittleren Zustand dauerhafter, tonischer Kontraktion gedacht werden, der einen Erregungszustand ihrer Nerven- und Muskelfasern voraussetzt, und den wir als eine mit Stoffverbrauch verbundene Arbeitsleistung anzusehen geneigt sind.

Dieser Zustand der Vene erfährt Schwankungen bei jeder Erweiterung der zugehörigen Arterie, z. B. eines Skelettmuskels, die auf Grund einer die Reizung des motorischen Nerven gesetzmäßig begleitenden Reizung der Muskelgefäßnerven erfolgt. Mit der Vermehrung der Blutzufuhr zu den Venen wird ihre Weite erhöht, ein Vorgang, der eben, weil es sich um Organe mit einem Nerven- und Muskelsystem handelt, nicht als eine Dehnung aufzufassen ist, sondern als eine Zustandsänderung der tonischen Muskelkontraktion auf einen Nervenreiz hin. Diesen können wir uns als in engem Zusammenhang mit der Reizung der Arteriennerven eintretend, oder erst in dem vermehrten in die Vene einströmenden Blut bestehend denken; wir wählen die letzte Auffassung.

Außer dieser Veränderung des Venentonus gibt es noch eine periodisch mehrmals in der Minute erfolgende, die von

Schiff an den Gefäßen des Kaninchenohres entdeckt und danach an so vielen anderen Gefäßen aufgefunden worden ist, daß rhythmische mit dem Herzpuls nicht zusammenfallende Tonusschwankungen, abhängig vom Gefäßnervensystem, als allgemeine Eigentümlichkeit der Gefäße anzusehen sind.

Man hat neuerdings die Ansicht ausgesprochen,[1]) daß der dauerhafte nervöse Tonus der Gefäßmuskulatur „eine stabile Modifikation des schlaffen Zustandes wäre, die ohne Arbeit der Fasern fortbestände und nur auf neue Zustandsänderungen hin in andere stabile Ruhelagen umgeändert wurde“. Solche Zustandsänderungen, die dann allein als Arbeitsleistung aufzufassen wären, spielen sich in den Venen so zahlreich ab, daß, gleichgültig wie die Theorie des Venentonus zu lauten hat, die Venenwand als ein Ort starken Umsatzes, einer lebhaften Beziehung zwischen Blut und der Muskulatur anzusehen ist, den die Versorgung mit Blut vermittelst der die ganze Media durchziehenden Kapillaren ermöglicht. Die von der Venenwand auf Nervenreiz geleistete Muskelarbeit, ferner ihre elastischen Kräfte helfen das Blut nach dem Ort des niedrigsten Druckes befördern; je mehr Muskulatur vorhanden ist, desto stärker ist diese Arbeitsleistung anzuschlagen.

Zu den muskelreichen Venen mit kapillarreicher Wand gehört die uns im folgenden allein beschäftigende Vena saphena. Der erste Befund, den wir zu erklären haben, ist die Hyperplasie der Venenwand, insbesondere ihres muskulösen Teils.

Hyperplasie muskulöser Organe tritt in der Mehrzahl der Fälle ein bei verstärkten und vermehrten Kontraktionen der Muskelfasern und jeweils gleichzeitiger Erweiterung der Muskelgefäße, zwei unzertrennlich verbundenen, auf Nervenreiz erfolgenden Vorgängen.

Legen wir diese Auffassung zugrunde, so ist zuerst der Reiz ausfindig zu machen, der die Saphena zu einem erhöhten Tonus allein, oder zu vermehrten Schwankungen desselben veranlaßt. Indem wir genauere Erörterungen über die Genese der uns beschäftigenden Vorgänge an der Vene verschieben.

[1]) Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. S. 367 (Leipzig 1903).

setzen wir jetzt den Fall, daß übermäßig ausgedehntes Stehen wirksam gewesen ist, ein Einfluß, der jedenfalls für eine Anzahl von Individuen nicht wohl angezweifelt werden kann.

Dabei kommt es aus zwei Ursachen zu einer verstärkten Füllung der Beinvenen und auch der Saphena: erstens weil bei den das Stehen unterhaltenden Skelettmuskelbewegungen eine gegenüber dem Ruhezustand stark vermehrte Blutmenge das Bein durchströmt, zweitens weil bei aufrechter Stellung des Körpers ein größerer hydrostatischer Druck in den Beinvenen herrscht.

Wir sehen in diesem erhöhten Durchströmen des Blutes den gesuchten Reiz auf das doppelte Nervensystem in der Venenwand, das ihrer eigenen Muskelfasern und der Muskelfasern der Vasa vasis. Es tritt also eine Verstärkung des Tonus und der rhythmischen Änderungen desselben ein, zusammen mit vermehrter Durchströmung der Gefäßwand mit Blut. Eine wesentliche qualitative Änderung des Charakters der Blutströmung in der Gefäßwand ist mit dieser quantitativen Änderung nicht verbunden zu denken, da ja in dem von uns gewählten Beispiel die Perioden verminderter Beanspruchung der Beinmuskulatur nicht ganz fehlen. Abhängig von dieser engeren Berührung zwischen Blut und Gefäßmuskulatur ist ihre erhöhte Arbeitsleistung, und, nach genügender Zeit, ihre typische Hyperplasie vermittelst einer Mehranlagerung von Stoffen, die die verstärkt durchströmten und im Vergleich zur Norm vermehrte Flüssigkeit durchlassenden Kapillaren liefern.

Nicht nur die Muskulatur, auch das Bindegewebe der Venenwand wird hyperplastisch, und zwar in derselben gleichmäßigen Form wie die Muskulatur, im Verlauf der ganzen Vene oder mindestens auf große Strecken und in sämtlichen Schichten der Wand. Es kommt vor, daß das vermehrte Bindegewebe ungefähr in demselben Verhältnis zur vermehrten Muskulatur steht, wie in der normalen Vena saphena; es kann aber auch einen leichten Vorsprung haben, insbesondere in der Intima. Niemals ist es an einer umschriebenen Stelle in verstärktem Grade vermehrt gefunden worden, wohl aber ist die Intima einige Male nur auf einer Seite des Lumens hyperplastisch gewesen. So wenig wie bei der Hyperplasie der

Muskulatur ein Stadium des „Keimgewebes“ besteht, so wenig ist je eine zellige Hyperplasie des Bindegewebes als Vorstufe eines mehr faserreichen Zustandes angetroffen worden. Zellen und Fasern des Bindegewebes werden durch einen langsamen Wachstumsprozeß hyperplastisch; Ursache und Quelle des in vermehrtem Maße zur Anlagerung Gelangenden betrachten wir ebenso, wie es für die Muskulatur auseinandergesetzt ist, und finden sie in der auf Nervenreiz eintretenden Hyperämie.

Die Vermehrung der Bindegewebsfasern in diesem Stadium betrifft nur die aus Collagen bestehenden. Die Elastinfasern werden nicht nur nicht vermehrt, sondern verschwinden. Wir beabsichtigen diesen Punkt erst später zu besprechen.

Es bleibt uns noch die Weite der Vena saphena zu besprechen in diesem ersten Stadium des uns beschäftigenden Prozesses.

Daß hier die Untersuchung des Präparates keinen sicheren Aufschluß geben kann, ist ohne weiteres ersichtlich. die mit der Herausnahme aus dem Körper eintretende Kontraktion verengt das Gefäß, ist aber gleichzeitig ein klarer Beweis, daß sein Nervensystem durch die mit diesem Eingriff verbundenen Reize erregbar ist. Aus den uns vorliegenden Krankengeschichten geht hervor, daß die Venen im Körper nicht nur durch die verdickte Wand auffielen, sondern auch durch ihre verstärkte Weite.

Berücksichtigt man nun den Umstand, daß die Kranken seit langem veränderte, nämlich hyperplastische, Venen und höchstens leichte Beschwerden von solchen hatten, und mit einem Male sich veranlaßt sehen, eine chirurgische Klinik aufzusuchen, so wird man versucht, das Motiv dazu in dem Umstand zu sehen. daß die Venen ziemlich plötzlich eine stärkere, den Patienten auffallende Erweiterung erfahren nach einer Periode, in der das Lumen zwar auch erweitert ist, aber in Proportion zu dem vermehrten Inhalt und zu der hyperplastischen Wand steht.

Wir verfügen denn auch über Angaben wie die, daß „seit einigen Tagen“ eine zunehmende Erweiterung der Adern am linken Unterschenkel. dazu stechender Schmerz in der Wade und an der Innenseite des Fußes, zuweilen Juckreiz aufgetreten ist. So handelt es sich in einem Falle um einen 45jährigen Mann.

dessen Vene nicht wesentlich von dem bisher Beschriebenen abweicht: die klinische Untersuchung und die spätere anatomische haben am Unterschenkel stark erweiterte Venen mit verdickter, in ihrem muskulösen Teil hyperplastischer Wand nachgewiesen, während am Oberschenkel des Kranken die Saphena mit verdickter Wand durchzufühlen war, ohne als erweitert angegeben zu sein; als Präparat war die Vene hier sehr eng. Nun unterliegt es nicht dem geringsten Zweifel, daß die Hyperplasie der Vene schon lange, Jahre vorher, bestanden hat. Es hat sich also, und zwar nur am Unterschenkel, an eine Hyperplasie ohne oder mit ganz geringer Erweiterung eine Dilatation des Gefäßes angeschlossen, wobei die Wand zwar entsprechend dem Grade der Erweiterung an Dicke abnahm, an Masse aber laut anatomischer Untersuchung nichts verlor.

Wie wir noch begründen werden, führt uns die eben mitgeteilte Beobachtung über zu einer zweiten Gruppe von veränderten Venen mit stärkeren Abweichungen der Struktur. Wir geben wieder zuerst Beispiele des anatomischen Befundes, wobei Wiederholungen der bereits beschriebenen notwendig sind, um die Entwicklung des zweiten aus dem ersten Stadium klarzustellen.

1. 59jähriger Mann.

Makroskopischer Befund: Das (vom Oberschenkel stammende) Gefäß ist leicht und annähernd gleichmäßig verdickt. Die Weite schwankt sehr wenig um einen mittleren Grad. Es besteht eine leichte Schlängelung. Die Falten der Intima sind etwas unregelmäßig angeordnet.

Mikroskopischer Befund:

a) Die Strecke des Gefäßes mit der dünnsten Wand zeigt eine anscheinend zum Teil überhaupt nicht verdickte Media; die Gesamtmenge ihrer Elastinfasern ist ungefähr wie die in der normalen Media, doch sind sie etwas unregelmäßiger angeordnet und fehlen an einigen Stellen. Die Intima ist leicht verdickt durch Collagen- und Muskelfasern. Die Elastinfasern in der Intima sind zum Teil gehäuft vorhanden, zum Teil fehlen sie. Eine Elastica fehlt.

An einer ähnlichen Stelle ist die Intima verdickt mit Ausnahme einer sehr kleinen Stelle. Die Verdickung besteht vorwiegend aus zellarmem Collagenbindegewebe und auch aus vielen Muskelfasern. Die Elastica ist am Lumen auf einer Falte vorhanden, ferner an der nicht verdickten Stelle und ihrer nächsten Umgebung; sonst fehlt sie. Die Media ist verdickt an

Muskelfaserbündeln und Collagenfasern. Die Elastinfasern sind stark vermindert, mit Ausnahme der Nähe der nicht verdickten Intimastelle, wo viele Elastinfasern vorhanden sind. Die Externa an beiden Stellen ist dicht und die Längsmuskelbündel sind verdickt.

b) Eine etwas weitere Stelle: Die Intima ist verdickt und besteht aus zahlreichen Muskelfasern und aus dichtem zellarmem Collagenbindegewebe; auf kurze Strecken ist eine Elastica vorhanden, sonst fehlt sie. Die Media ist verdickt an Muskelbündeln und Collagenfasern; die Elastinfasern sind stark vermindert und unregelmäßig einzeln zerstreut. Die Externa mit zahlreichen verdickten längs verlaufenden Muskelbündeln; die Elastinfasern sind zum Teil vorhanden, zum Teil fehlen sie ebenfalls.

Eine ähnliche Stelle hat verdickte Intima mit wechselndem Gehalt an Muskelfasern; die Elastinfasern fehlen. In der Media fehlen die Elastinfasern fast ganz. Die Collagenfasern sind an kleinen Stellen reichlicher als im vorigen Präparat, an solchen Stellen fehlen auch die Muskelfasern. Die Externa ist wie im vorigen Präparat.

2. 64jähriger Mann.

Makroskopischer Befund: Die Vene ist in verschiedenem Grade, im ganzen außerordentlich stark verdickt und geschlängelt; das Lumen ist sehr eng. Es sind stark erweiterte Strecken mit sehr dünner Wand eingeschaltet.

Mikroskopischer Befund:

a) Eine am wenigsten verdickte Stelle der Gefäßwand mit weitem Lumen: Die Intima ist auf einem Drittel des Umfangs stark verdickt und hat eine unvollständige Elastica nahe am Lumen, sonst besteht sie aus Collagenbindegewebe mit spärlichen Zellen und aus wenigen Elastinfasern; Muskelfasern fehlen. Auf der andern Seite ist eine dicke Elastica; die Intima ist an dieser Stelle kaum merklich verdickt und besitzt auch Längsmuskelfasern. Die Media ist stark verdickt und besteht aus sieben bis acht sehr dicken Lagen.

Die Elastinfasern sind vermindert in sehr verschiedenem Grade. Das Collagenbindegewebe ist im allgemeinen sehr spärlich, mit Ausnahme einer kleinen Stelle, wo außerordentlich zahlreiche und dichte Collagenfasern liegen; an dieser Stelle sind die Muskel- und Elastinfasern noch viel spärlicher als an den anderen Stellen. Die Media und die Intima sind im allgemeinen locker.

Benachbarte Gefäßstrecken haben stellenweise eine sehr stark verdickte Intima, diese besteht vorwiegend aus sehr zahlreichen Elastinfasern, wenigen Muskel- und Collagenfasern. Eine verdickte Elastica interna liegt an der Grenze der nicht verdickten Media; an anderen Stellen sind die Collagenfasern in der Überzahl und die Elastinfasern sehr dünn und spärlich.

b) Geschlängelte Stelle mit stärker verdickter Wand und zum Teil weitem Lumen: Hier ist die Media an Muskelfasern viel stärker verdickt, während die Collagenfasern und die Elastinfasern spärlich sind. Die Intima ist an mehreren Stellen in verschiedenem Maße verdickt und besteht

fast allein aus lockeren Collagenfasern. Eine dünne Elastica an der Media. Die Externa hat außerordentlich viel Elastinfasern.

c) An einer sehr weiten Stelle des Gefäßes ist die Wand zum Teil sehr stark verdünnt, dünner als eine normale Saphena ist. Die Intima ist hier gleichmäßig verdickt. Die Elastica interna ist unvollständig. In der Media sind bei größter Zellarmut die Collagenfasern sehr viel reichlicher; die Muskelfasern sind spärlich. Die Elastinfasern fehlen fast ganz.

d) An der dünnsten Stelle sind alle drei Häute kaum zu unterscheiden und die Gefäßwand besteht rein aus äußerst zellarmem Collagenbindegewebe.

3. 36jährige Frau.

Makroskopischer Befund: Die Vena saphena vom Oberschenkel ist gestreckt und hat einen Durchmesser von 4—5 mm. Die Wand ist 1—1½ mm dick. Das Lumen ist sehr eng. Im Innern sind regelmäßige Längsleisten. Die Verdickung ist gleichmäßig. Die Venen vom Unterschenkel sind stärker verdickt als die vom Oberschenkel und gleichmäßig und stark geschlängelt.

Mikroskopischer Befund:

a) Eine geschlängelte Stelle mit verdickter Wand und engem Lumen: Die Intima ist leicht ungleichmäßig verdickt; auch ihre einzelnen Muskelfasern sind verdickt; an einer Stelle besteht die Verdickung vorwiegend aus Elastinfasern. Die Media ist verdickt. Die Collagenfasern sind zwischen den Muskelbündeln vermehrt, die Elastinfasern sind nahezu verschwunden. An einigen Stellen überwiegt das zellarme Collagenbindegewebe die Muskelfasern.

In der Externa sind verdickte Muskelbündel vorhanden. Die Elastinfasern sind vermindert. Die Collagenfasern sind vermehrt und sehr viele gefüllte Vasa vasis sind vorhanden.

b) An einer stark geschlängelten Stelle mit dicker Wand ist die Intimaverdickung teilweise sehr gering, im übrigen sind die Collagen- und Muskelfaserbündel vermehrt und sehr scharf voneinander getrennt. Die Elastinfasern sind verschwunden.

c) An einer anderen Stelle ist die Intima stark verdickt und besteht vorwiegend aus Elastinfasern, aus wenigen Muskel- und Collagenfasern mit sehr wenigen Zellen. Sie ist von der Media nicht scharf getrennt. Hier und da sieht man Bruchstücke von Elasticae. Die stark verdickte Media besteht an manchen Stellen vorwiegend aus faserreichem, sehr zellarmen Collagenbindegewebe. Spärliche Muskelbündel sind darin sehr unregelmäßig verteilt. Die Elastinfasern sind in Bündeln vermehrt, daneben sind einzelne dünne Elastinfasern zerstreut. In der Media fallen abnorm weite, gefüllte, dünnwandige Gefäße mit Epithel- und Bindegewebswand auf. Die Externa ist nicht scharf von der Media getrennt; an der Grenze gegen die Media dickwandige, weite, gefüllte Gefäße. An mehreren Stellen sind Bündel von Muskulatur vorhanden, im übrigen besteht die Externa aus Collagenfasern und aus reichlichen Elastinfasern.

d) Eine weite Stelle verhält sich wie das Präparat 1; dazu kommt noch eine stark verdünnte Stelle der Wand (1 mm des Umfanges), wo die Muskelfasern vollständig fehlen, einige wenige Elastinfasern vorhanden sind. Die Stelle besteht aus lockeren, dünnen Collagenfasern mit etwas zahlreicheren Zellen, als sie sonst dem Venenbindegewebe zukommen. Die Externa besteht vorwiegend aus Collagenfasern, während die Elastinfasern vermindert und die Muskelbündel vereinzelt verdickt vorhanden sind. Sehr viele weite, gefüllte Gefäße in der Venenwand.

4. 48jähriger Mann.

Makroskopischer Befund: Die Vene ist außerordentlich stark verdickt im wechselnden Maße. Schon von außen fallen die besonders dicken Strecken auf. Die Vene ist im allgemeinen gestreckt. Einige wenige kurze Stellen beschreiben eine starke Schlängelung. Die Dicke der Wand beträgt 4 mm. Das Lumen hat an der dicksten Stelle einen Durchmesser von 1—2 mm. Der Querschnitt ist teils kreisförmig, teils unregelmäßig.

Mikroskopischer Befund:

a) Wandstärke 1 mm, Lumen spaltförmig: Die Intima ist sehr stark und unregelmäßig verdickt. Sie besteht vorwiegend aus Collagenfasern mit sehr spärlichen Zellen, aus verdickten Längsmuskelfasern und ziemlich vielen Elastinfasern.

Die Media ist stark verdickt auf 12—14 Lagen von Muskelbündeln: die Verdickung ist auf dem Querschnitt ungleichmäßig. Zwischen den Muskelbündeln sind Collagenfasern im entsprechenden Grade vermehrt: die Zellen sind sehr spärlich. Eine sehr mäßige Anzahl von Elastinfasern ist vorhanden. Die Externa ist nicht verändert.

b) Eine etwas dickere Stelle (Wandstärke 1½ mm) mit spaltförmigem Lumen und ungleichmäßiger Dicke der Wand: Die Intima ist mit Ausnahme mehrerer unverdickter Stellen stark und sehr ungleichmäßig verdickt und zwar am wenigsten an Muskel- und Elastinfasern, am meisten an Collagenfasern. Die Anordnung der Fasern ist sehr locker.

Die Media ist im allgemeinen beschaffen wie an der vorhin beschriebenen Stelle, doch sind mehr Elastinfasern vorhanden, und es kommen Stellen vor, wo nur Collagenbindegewebe mit außerordentlich spärlichen Zellen vorhanden ist, und fast keine Elastin- und Muskelfasern. Die Externa ist unverändert.

c) Weitere Stelle mit etwa 1 mm dicker Wand: Die Intima ist stark, doch in wechselndem Grade verdickt, bis auf 1 mm; sie ist teilweise sehr locker und besteht aus Collagenfasern und ziemlich zahlreichen Muskelfasern: keine Elastinfasern: sehr spärliche Zellen. Auf Strecken ist eine dicke, doch nicht ganz vollständige Elastica am Lumen vorhanden. An mehreren Stellen ist die Grenze zwischen Intima und Media nicht scharf: an die verdickte Intima stoßen Stellen der Media, wo die Muskelfasern der Media ganz verschwunden sind und das Bindegewebe wie das der Intima aussieht. Die Abgrenzung ist nur zuweilen durch die in Stücken

vorhandene Elastica möglich. Die Media verhält sich wie an der soeben beschriebenen Stelle. In der collagenfaserreichen Externa und an der Grenze der Media gegen diese zahlreich gefüllte Gefäße. Um ein weites Gefäß in der Media sind zahlreiche Lymphocyten angehäuft.

Ein Ast in der Nähe hat eine sehr stark und gleichmäßig in allen Elementen verdickte Intima mit hohen Falten. Die Media ist leicht verdickt; die Elastinfasern sind spärlich. Die Externa ist unverändert.

Ein anderer Ast verhält sich ebenso, nur ist die Intima an einer Stelle stärker verdickt und besteht hier vorwiegend aus Elastinfasern, wenigen dünnen Muskelfasern und Collagenfasern mit äußerst spärlichen Zellen.

d) Eine weitere Stelle mit 1 mm dicker Wand: Die Intima ist leicht in verschiedenem Grade ringsum verdickt, sie besteht vorwiegend aus Collagenfasern mit vereinzelten Zellen und aus wenigen Muskelfasern; die Elastinfasern sind sehr spärlich und sehr dünn, doch sind mehrere Elasticae vorhanden und zwar mit Unterbrechungen; sie liegen in der Mitte der Intima oder an der Grenze der Media. Die Muskelbündel der Media sind im allgemeinen verdickt und liegen in vermehrten Abständen. Dazwischen sind sehr viele dichte Collagenfaserbündel mit ganz vereinzelten Zellen und wenig Elastinfasern. An manchen Stellen überwiegen die Collagenfasern und die Muskelfasern sind sehr stark vermindert: solche Stellen sind dünn. Die Externa hat keine Abweichungen aufzuweisen.

e) Eine geschlängelte Stelle mit noch dünnerer Wand: Die Wand ist ganz ähnlich gebaut wie in dem soeben beschriebenen Durchschnitt. Die dünnen Stellen sind umfangreich und bestehen vorwiegend aus Collagenfasern; an derartigen Stellen ist die Intima nicht verdickt, während sie an den anderen Stellen in wechselndem Maße verdickt ist. Die Elastinfasern sind auf kurze Strecken gehäuft vorhanden.

5. 48jähriger Stellmacher.

Seit seinem 20. Lebensjahre Krampfadern an beiden unteren Extremitäten, die bis vor 2 Jahren keine Beschwerden machten. Es entstand dann ein immer größer werdendes juckendes Ekzem am linken Unterschenkel.

An beiden Unterschenkeln sehr stark erweiterte, geschlängelte, zum Teil große Knoten bildende Venen, hauptsächlich an der Innenseite der Wade, dazu rechts weniger stark erweiterte und geschlängelte Venen auch an der Wadenseite des Unterschenkels und an der Innenseite der Kniekehle. Links geschlängelte Venen auch an der Innenseite des unteren Drittels des Oberschenkels.

Hauptstamm der Vena saphena magna beiderseits deutlich erweitert zu fühlen, besonders rechts.

Haut im unteren Drittel des linken Unterschenkels blaurot, heiß.

Makroskopischer Befund: Die Gefäßwand ist stark verdickt bis auf 2—3 mm. Das Lumen ist, mit Ausnahme einer engen Strecke am

herzwärts gelegenen Ende des Präparates, erweitert. Die Vene ist zum Teil sehr stark geschlängelt. Die Intima hat ziemlich regelmäßige Längsfalten.

Mikroskopischer Befund:

a) Eine gestreckte, wenig verdickte Stelle hat eine leicht verdickte Intima mit Collagen-, Muskel- und Elastinfasern. In der Media sind die Elastinfasern vermindert. Das zellarme Collagenbindegewebe ist ungleichmäßig vermehrt, so daß es die Muskelfasern an manchen Stellen überwiegt; im übrigen wechseln diese und jenes im allgemeinen regelmäßig ab.

b) Eine stark geschlängelte Stelle mit verdickter Wand: Die Intima ist sehr leicht und unregelmäßig verdickt; sie besteht ausschließlich aus dichten Collagenfasern mit äußerst spärlichen Zellen, wenigen Muskelfasern und an manchen Stellen dazu aus sehr dünnen, schwach gefärbten Elastinfasern.

Die Media ist nicht scharf von der Intima getrennt, sie ist stark verdickt. Die Muskelbündel der Media bestehen aus besonders stark verdickten Muskelfasern; die Collagenfasern sind im Verhältnis weit stärker als die Muskelfasern vermehrt, auch sind sie reichlich im Innern der Muskelbündel vorhanden. Die Verdickung ist ungleichmäßig; an der dünnsten Stelle bestehen alle drei Häute fast ausschließlich aus Collagenfasern, zwischen denen nur sehr vereinzelte lange, schmale Zellen nachzuweisen sind. Die Elastinfasern in der Media fehlen ganz. An den Stellen, wo die Media längs getroffen ist, sieht man sehr zahlreiche quergetroffene kleinste Gefäße mit kreisförmigem, weit klaffenden Lumen; zuweilen sind Lymphocyten in nächster Nähe vorhanden. Die Externa hat ebenfalls keine Elastinfasern: die Collagenfasern sind außerordentlich zahlreich und dicht.

c) An einer anderen geschlängelten Stelle ist die Intima verdickt und besteht aus außerordentlich dichten Collagenfasern, sehr vereinzelten Muskelfasern und sehr schwach gefärbten Elastinfasern. Von der verdickten Media ist sie nirgends scharf getrennt. In der Media sind die Muskelfasern noch spärlicher; in bezug auf Collagenfasern und Elastinfasern verhält sie sich wie die Intima. Die Media ist auch von der Externa nicht scharf getrennt; diese hat etwas reichlichere Muskelfasern und Elastinfasern als die Media.

Ein Ast: Die Intima ist stark verdickt, sie besteht aus zahlreichen Muskelfasern, Collagenbindegewebe und zahlreichen dünnen Elastinfasern. Die Media ist leicht verdickt: die Elastinfasern sind spärlich. Die Externa ist unverändert.

6. 59jähriger Schmied.

Vor 39 Jahren Entstehung von Krampfadern am rechten Bein.

Zwei Jahre später Beingeschwür.

Später neue Geschwüre, die jedesmal heilten.

Seit fünf Jahren besteht ein an Größe zunehmendes Geschwür.

Die Venen sind erweitert und geschlängelt. Ausgedehnte braun

pigmentierte Hautstellen mit narbigem Zentrum. An der Innenseite des rechten Unterschenkels ein Geschwür von der Größe einer Handfläche mit den Charakteren des Karzinoms.

Makroskopischer Befund:

1. Saphena: Die Wand ist stark verdickt. Das Lumen ist eng. Das Gefäß ist geschlängelt.

2. Saphena: Dieselbe Veränderung, doch sind dazu Stellen mit dünner Wand und weitem Lumen vorhanden.

Mikroskopischer Befund:

a) Kaum merklich verdickte Stelle des Gefäßes mit engem Lumen: Das Gefäß ist gleichmäßig eng. Die Gefäßwand ist locker. Alle drei Häute sind gleichmäßig verdickt in allen ihren Elementen.

b) Eine etwas dickere Stelle der Wand: Das Lumen ist unregelmäßig spaltförmig. Die Wand ist locker. Die Elastinfasern sind in der ganzen Wanddicke vermindert. Die Muskelbündel sind stark verbreitert. Die Collagenfasern sind nicht vermehrt.

Eine andere Stelle unterscheidet sich durch ungleichmäßige Verdickung der Intima. An einer weniger verdickten Stelle des Gefäßes besteht die verdickte Intima aus zahlreichen Elastinfasern; an anderen Stellen wiegen die Collagenfasern stark vor. Die Media verhält sich wie vorhin angegeben. Die Externa ist sehr reich an Elastinfasern.

c) Eine geschlängelte Stelle hat einen Durchmesser von 5 mm, die Wanddicke beträgt 1½—2 mm.

Die Intima ist sehr leicht verdickt und besteht zum Teil ausschließlich aus Collagenfasern, zum Teil vorwiegend aus Muskelfasern. Nach innen zu ist eine unvollständige Elastica interna vorhanden, daran schließt sich nach dem Lumen zu eine verdickte Lage der Intima; in dieser sind die Fasern sehr schwach bräunlich, statt rot (Collagenfasern), oder blauschwarz (Elastinfasern) gefärbt und liegen sehr locker. Die Media besteht aus stark verdickten Muskelbündeln, aus lockerem, zellarmem Collagenbindegewebe und spärlichen Elastinfasern. Die Externa ist unverändert.

d) Eine ähnliche Stelle verhält sich im allgemeinen ebenso, doch finden sich dünne Stellen, wo die Hälfte der Wand aus in zwei Lagen verdickter Intima besteht, darüber ist eine dritte Lage am Lumen, wo die Fasern schwach bräunlich gefärbt sind. Die Elastinfasern sind in der Intima spärlich; die Collagenfasern wiegen vor. Die Media ist an solchen Stellen dünn; ihre Collagenfasern sind vermehrt, die Muskel- und Elastinfasern sind vermindert.

e) Erweiterte Stelle mit dünner Wand: Die Intima ist sehr stark, jedoch ungleichmäßig verdickt; sie besteht aus dichten Collagenfasern mit ganz vereinzelten Zellen, wenigen Elastinfasern; die Muskelfasern fehlen im allgemeinen.

An einer weniger stark verdickten Stelle der Intima enthält die Media viele Muskelfasern und lockeres dünnfaseriges Bindegewebe mit

Elastin- und Collagenfasern. An einer besonders stark verdickten Stelle der Intima fehlt die Media fast ganz, man sieht hier einzelne sehr dünne Muskelfasern zwischen den verdickten Collagenfasern. An manchen Stellen sind die Intima und Media nicht scharf voneinander abzugrenzen. weil in den an die Intima anstoßenden Schichten der Media die Collagenfasern stark vermehrt und die Muskelfasern ganz verschwunden sind.

f) Eine stark erweiterte Stelle mit sehr verschiedener Wandstärke: An der dünnsten Stelle ist die Wand so dünn wie etwa eine normale Saphena. An der dicksten Stelle ist die Wand 3—4 mm dick. An den dünnen Stellen sind die drei Häute nicht geschieden und bestehen aus Collagen- und aus dünnen Elastinfasern; schmale, lange Zellen liegen in sehr weiten Abständen den Collagenfasern an. Der Übergang zu den dickeren Stellen ist allmählich, indem die Muskelbündel zahlreicher und dicker werden und die Collagenfasern abnehmen; dabei sind die Elastinfasern zahlreich, und ist die Gefäßwand stark aufgelockert.

Die Intima ist an den dicken Stellen stark verdickt; sie besteht vorwiegend aus Collagenfasern, daneben aus Muskelfasern und aus zahlreichen Elastinfasern. Je stärker die Verdickung der Intima, desto dünner die Media. An den weniger verdickten Stellen sind die Intima und die Media nicht scharf getrennt. In der Externa sind die Elastinfasern außerordentlich zahlreich; sie enthält an der dünnen Stelle der Gefäßwand verdickte Längsmuskelbündel.

7. 32jährige Arbeiterfrau.

Vor 2½ Jahren im Anschluß an eine kleine Verletzung Entstehung eines Geschwürs am rechten Bein, das seitdem nicht mehr geheilt ist. Dazu Schmerzen und Auftreten dicker Knoten im Bein.

Am linken Bein ist nach langer Arbeit im Sommer zeitweise die Haut hinter dem Knöchel sehr dünn gewesen.

Es besteht ein starker Grad von Plattfüßen. Rechtes Bein: Verdickung der Haut am inneren Knöchel; markstückgroßes Geschwür etwas weiter oberhalb, Haut in der Umgebung gerötet und abschuppend. Oberhalb und unterhalb des Geschwürs ein bis zur Mitte des Unterschenkels reichendes Konvolut thrombischer Venen, dazwischen einzelne erweiterte Venen ohne Thromben. An der Hinterseite des Unterschenkels innen eine stark erweiterte, unter der Kniekehle geschlängelte Vene. Stamm der Vena saphena magna nicht palpabel.

Bei der Operation wird die Vena saphena magna erheblich erweitert angetroffen, dazu ein Netz erweiterter Venenstämme. Die erweiterten Venen am Unterschenkel sind im wesentlichen eine Fortsetzung des Hauptstammes der Vena saphena.

Makroskopischer Befund: Die Wand ist überall verdickt. Die Vene hat gestreckten Verlauf; einige wenige Stellen sind erweitert, und zwar die eine leicht und gleichmäßig unter gleichmäßiger Wandverdünnung; die andere ist ungleichmäßig, und zwar auf einer Seite des Lumens stark erweitert; hier ist die Wand stärker verdünnt als an der vorigen Stelle. Nirgends Thromben.

Mikroskopischer Befund:

a) Eine Stelle nahe an einer Teilung in zwei Hauptstämme und ein dünner Ast: Die Muskelbündel der Externa sind ganz außerordentlich stark verdickt. Die Mediamuskelbündel sind verdickt, die Zahl der Muskellagen ist nicht vermehrt; die Collagen- und Elastinfasern sind in der Media in der richtigen Proportion zueinander und zur Muskulatur vermehrt. Das Collagenbindegewebe in der Media ist radiär angeordnet und locker. Die Intima ist an einer Stelle stark verdickt; diese Stelle besteht aus zellarmem Collagenbindegewebe und aus spärlichen Elastinfasern am Lumen. Die nicht verdickten Stellen haben eine dicke Elastica am Lumen. Ein kleiner Ast hat dieselbe Veränderung, nur fehlt die Intimaverdickung.

b) Eine andere Vene, ein Hauptstamm, ist etwas weiter als das Präparat 1. Auf einer Hälfte des Durchschnittes ist die Mediamuskulatur sehr stark verdickt; auch die Zahl der Muskellagen ist vermehrt. Das zellarme Collagenbindegewebe ist reichlicher als der Menge der Muskulatur entspricht; die Elastinfasern sind vereinzelt. Die Intima ist zum Teil stark, zum Teil gering verdickt. An der stark verdickten Stelle sind zahlreiche verdickte Längsmuskelfasern vorhanden, sonst besteht sie fast nur aus Collagenfasern und sehr wenigen Elastinfasern.

c) Andere Stelle mit ausgebuchtetem Lumen und allmählich zunehmender Verdünnung der Wand: die dünnste Stelle ist dünner als eine normale Saphena. In diesem Teil ist die Intima stellenweise stark verdickt und besteht vorwiegend aus dickfaserigem Collagenbindegewebe, wenigen Muskelfasern und wenig schwach gefärbten Elastinfasern. Gegen die Media hin mehrere undeutliche, unregelmäßig angeordnete Elasticae. Die dünnste Stelle besteht vorwiegend aus Intima mit sehr vielen Elastinfasern; keine Muskelfasern. Die sehr dünne Media hat die gleiche Zusammensetzung. Auch in der Externa wiegen die Elastinfasern vor.

d) Eine andere geschlängelte Stelle: Die Wand ist zum größten Teil stark verdickt durch die vermehrte Muskulatur der Media. Elastinfasern und Collagenbindegewebe sind im richtigen Verhältnis vermehrt. An einer solchen verdickten Stelle ist auch die Intima leicht unregelmäßig verdickt; ihre Zusammensetzung ist ungefähr wie die der normalen Saphena, jedoch mit zahlreicheren Elastinfasern. An einer Stelle ist die Wand stark verdünnt; hier besteht sie vorwiegend aus Elastinfasern und aus sehr wenig äußerst zellarmem Collagenbindegewebe, Muskelfasern fehlen. Hieran schließt sich unmittelbar unverändertes Fettgewebe. Der Übergang der dicken Stelle zur dünnen ist rasch und besteht vorwiegend im plötzlichen Verschwinden der Muskelfasern und der Vermehrung der Elastinfasern.

In einer zweiten Periode des Prozesses wird das Collagenbindegewebe der Venenwand in zunehmendem Grade hyperplastisch, während gleichzeitig die in der ersten Periode hyperplastisch gewordene Muskulatur verschwindet.

Wir waren davon ausgegangen, daß die vermehrte Füllung der Saphena ein verstärkter Reiz auf das Gefäßnervensystem ist. Da wir nicht annehmen dürfen, daß sich im hyperplastischen Muskel und noch weniger außerhalb desselben neue Ganglienzellen und Nervenfasern gebildet haben, so sind also die vorhandenen in jenem ersten Stadium des Prozesses in einem Zustand dauernd vermehrter und erhöhter Erregung.

Es ist ein Grundgesetz für das Nervensystem, daß auf eine Periode erhöhter Erregung eine herabgesetzte und schließlich aufgehobene Reizbarkeit folgt.

Ist das in den Nerven der Vene und der Vasa vasis eingetreten, sind damit Tonus und rhythmische Kontraktionen weggefallen, so ruht der unserer Annahme nach erhöhte Blutdruck gleichmäßig auf der Venenwand und herrscht gleichmäßig auch in den Vasa vasis, deren Venen in die kleineren Seitenzweige der Vena saphena münden.

An die Stelle abwechselnder Perioden gesteigerter und relativ geringer Durchströmung der Venenwand ist also jetzt eine dauerhafte venöse Hyperämie getreten.

Von dieser sind die Vermehrung des Collagenbindegewebes und die Abnahme der Muskulatur abhängig.

Daß dauerhafte venöse Hyperämie zu einer Hyperplasie des Bindegewebes führt, kann z. B. jede Stauungsleber genügend langen Bestandes lehren. In einer solchen wird das peripherische Bindegewebe hyperplastisch, weil die inneren Pfortaderwurzeln und die Kapillaren der Leberarterie dauernd unter abnorm hohem Druck stehen. Es ist keine andere Ursache als diese Form der Hyperämie für die Hyperplasie namhaft zu machen.

Das gleiche reine Beispiel kann uns zeigen, daß mit dem Übergang der Durchströmung aus dem normalen, zwischen Steigen und Fallen des Blutgehaltes abwechselnden Zustand zu gleichmäßiger venöser Hyperämie ein Schwund des Parenchyms verbunden ist. Die Leberzellen werden verschmälert und verschwinden schließlich, so wie in der Saphenawand die Muskelfasern.

Als alleinige Ursache kann nur die starke Abweichung der Beziehung zum Blut gelten, an die der Schwund ebenso

geknüpft ist, wie der normale Stoffwechsel und Bestand an die Beziehung zu einem bestimmten Typus der Durchströmung mit Blut.

Derselbe Prozeß der Parenchymverminderung und Bindegewebsvermehrung läßt sich experimentell durch andauernde venöse Hyperämie erzielen und von Stufe zu Stufe besser und und länger verfolgen.

Es ist das für den Skelettmuskel nach der Nervendurchschneidung von Ricker und Ellenbeck[1]) für die Niere nach Unterbindung des Ureters von Fabian,[2]) für die Leber nach Unterbindung des Choledochus von Tischner,[3]) für die Speicheldrüsen von Langemak[4]) geschehen.

Wie an diesen Orten begründet ist, kommt nach diesen Eingriffen die venöse Hyperämie auf verschiedene Weise zustande, bleibt dauernd und führt stets zu demselben Prozeß. Mit der immer stärker werdenden Anhäufung des Collagens werden allmählich die Kapillaren beeinträchtigt, so daß das vermehrte Bindegewebe später wieder abnimmt.

Mit dem Verschwinden der Muskulatur in der Saphenawand und dem Vorwiegen des faserreichen Collagenbindegewebes, zumal mit seiner späteren Abnahme, entsteht die Dehnung des Gefäßes durch den in ihm herrschenden Blutdruck, endigt der Prozeß mit dem Varix.

Wir haben uns bisher noch nicht genauer mit den Elastinfasern der Venenwand beschäftigt.

Im ersten Stadium der Hyperplasie der Muskulatur finden wir die Elastinfasern in der Media nicht im entsprechenden Maße vermehrt, sondern fast regelmäßig spärlicher, als in einer normalen Venenwand; oder sie fehlen ganz.

Im zweiten Stadium, in dem das Collagenbindegewebe hyperplastisch und die Muskulatur zurückgebildet wird, fehlen die Elastinfasern zwar nicht selten auch, doch können sie an

1) Dieses Archiv, 158. Band, 1899; vergl. auch Ricker, Dieses Archiv, 165. Band, 1901.

2) Bibliotheca medica, C. 18, 1904.

3) Dieses Archiv, 175. Band, 1904.

4) Dieses Archiv, 175. Band, 1904.

verdickten und verdünnten Stellen der Gefäßwand beträchtlich vermehrt sein, so stark, daß diese zuweilen fast allein aus Elastinfasern besteht.

Vermißt man also schon in der Media eine Konstanz des Verhaltens, so sind die Schwankungen im Verhalten der Elastinfasern noch weit größer an der Intima und entziehen sich jeder Relation zur Stärke und Art der übrigen Veränderungen der Gefäßwand.

Es ist uns denn auch schon sehr bald nicht zweifelhaft gewesen, daß wir ein Verständnis für das zu verschiedenen Zeiten des Prozesses offenbar stark wechselnde Verhalten der Elastinfasern an unserem Objekt allein nicht gewinnen würden. Es war uns deswegen von Wert, daß Fabian (a. a. O.) an der Niere mit unterbundenem Ureter den Einfluß einer dauerhaften venösen Hyperämie auf die Elastinfasern untersucht hatte, und zwar auf 750 Tage.

Es hat sich hierbei gezeigt, daß in der Niere des Kaninchens, die nur in ihren Arterien und Venen Elastinfasern besitzt, mit der Hyperplasie des Nierenbindegewebes überhaupt eine Zunahme auch der Elastinfasern, aber nur in den Gefäßwänden, insbesondere ihrer Externa, auftritt. Erst nach 170 Tagen enthält auch das nach 100 Tagen noch völlig elastinfreie neugebildete Bindegewebe außerhalb der Gefäße überall feinste Elastinfasern.

Nach 250 Tagen ist nichts davon nachzuweisen, die Elastinfasern sind wieder auf die Gefäße beschränkt. Nach 420 bis 450 Tagen haben die Elastinfasern in den Gefäßwänden stark zugenommen, aber sie sind auch im übrigen Bindegewebe überall als sehr feine Fäserchen vorhanden. Nach 750 Tagen haben die Elastinfasern in den Gefäßwänden stark abgenommen und sind teilweise ganz verschwunden, stellenweise auch im übrigen Bindegewebe der Sackniere.

Ebenso auffällige Gegensätze in den verschiedenen Stadien sind am Hauptstamm der Arteria renalis beobachtet worden.

Es kommt uns hier nur darauf an, an dem Beispiel der Niere mit dauernder venöser Hyperämie dargetan zu haben, daß, während das Collagenbindegewebe in einer ersten Periode fortschreitend hyperplastisch wird, wie im zweiten Abschnitt

des Prozesses in der Venenwand, um dann — genau wie in der Venenwand in späterer Zeit — wieder abzunehmen, die Elastinfasern einen eignen Gang einschlagen, auf dem Perioden ihrer Vermehrung und Verminderung abwechseln. Eine genaue Übereinstimmung der beiden verglichenen Prozesse besteht freilich nicht, wie z. B. für den ersten Abschnitt des in dieser Arbeit behandelten Prozesses eine Abnahme der Elastinfasern festgestellt worden ist, die zur gleichen Zeit in der Niere mit unterbundenem Ureter nicht beobachtet wurde.

Die Ursache dieses eigenartigen Verhaltens des Elastins entzieht sich dem Verständnis ganz. Das dem Auftreten der beiden albuminoiden Körper Collagen und Elastin Gemeinsame ist der Umstand, daß gelöste, aus dem Blut stammende Eiweißkörper der Lymphe, der Gewebsflüssigkeit, in den ungelösten Zustand übergehen. Unterschiede in der prozentischen Zusammensetzung der beiden Körper — hoher Kohlenstoff- und niedriger Schwefelgehalt des Elastins im Vergleich zum Collagen —, ferner Differenzen in den Spaltungsprodukten und Reaktionen zwischen den beiden Albuminoiden, sind vorhanden. Dafür, daß sich Collagen und Elastin ineinander umwandeln können, fehlt zwar zurzeit ein chemischer Nachweis und sprechen auch nicht unseres Erachtens ausreichende histiologische Tatsachen, doch ist mit der Möglichkeit zu rechnen. Wir müssen uns also mit dem Gesagten begnügen.

Es bleibt nun noch von den wesentlichen Punkten die Erweiterung der veränderten Gefäßwand eingehender zu besprechen übrig, besonders in Rücksicht auf die Elastinfasern.

In der normalen Vene ist, wie wir gesehen haben, die Schwankungen unterworfene Weite abhängig von der Reizwirkung, die die Blutmenge mit ihren Durchschwankungen ausübt auf das Nervensystem der Gefäßmuskulatur: außerdem wird sie beeinflußt durch den elastischen Widerstand sämtlicher Elemente der Gefäßwand, d. h. wiederum vor allem ihres Hauptbestandteils, der Muskelfasern, ferner der Elastin- und Collagenfasern. Wie wir zu begründen versucht haben, fällt der Einfluß des Nervensystems auf die Muskulatur und darauf diese selbst weg, des an ihre Stelle getretenen faserreichen

Collagenbindegewebes elastischer Widerstand wird überwunden, und die Dehnung der Gefäßwand durch den Blutdruck erfolgt, mag sie Elastinfasern enthalten oder nicht. Erleichtert wird die Dehnung durch den Umstand, daß, wie wir betont haben, das vermehrte Bindegewebe infolge des Kapillarschwundes später wieder abnimmt.

Die Wirkung der Elastinfasern, insbesondere der vermehrten, gegen die Erweiterung wird dadurch stark herabgesetzt, daß sehr häufig die Elastinfasern nur in einer Haut vermehrt sind, und z. B. einer verdickten, rein collagenfasrigen Media mit starren gestreckten Fasern gewellt aufliegen, wodurch ihre Elastizität, sofern sie überhaupt vorhanden ist, wertlos wird. Ferner kommen, wie oft in den Protokollen angegeben, viele Unterbrechungen des Zusammenhanges der Elastinfasern, besonders der Elasticae vor, die ohne Zweifel den elastischen Widerstand, den sie dem Blutdruck entgegensetzen helfen, herabmindern. Schließlich ist es im Hinblick auf viele Beispiele von Vermehrung der Elastinfasern namentlich im Alter, z. B. in unelastischen Aorten, Vaginen, als sichere Tatsache zu bezeichnen, daß die durch die bekannten Methoden färbbaren Fasern durchaus nicht immer die physikalischen Eigenschaften der normalen Elastinfasern bestimmter Organe besitzen.[1])

—

Nachdem wir so den Prozeß in seinen Grundzügen kennen gelernt haben, bleiben einige Einzelheiten nachzutragen.

Hier ist zunächst zu erwähnen, daß auch in dieser zweiten Periode des Prozesses das Bindegewebe zunimmt, ohne daß ein Stadium vorwiegender Zellvermehrung zur Beobachtung käme. Gegenüber der stets außerordentlich geringen Zahl der Zellen ist daher mit Sicherheit anzunehmen, daß der Prozeß in der Regel ganz ohne Zell-, lediglich durch Faserneubildung verläuft. Immerhin wollen wir das Vorkommen einer Hyperplasie auch der Bindegewebszellen nicht ganz leugnen, wir haben allerdings unter mehreren Hunderten von Schnitten nur zweimal je eine

[1]) Vergl. hierzu u. a. die Untersuchungen von Schenk und Austerlitz über das elastische Gewebe der weiblichen Genitalorgane, Zeitschrift für Heilkunde, 24. Band 1903.

Stelle in einer Venenwand angetroffen mit einigermaßen reichlichen Spindelzellen und mit Lymphocyten; fast ebenso selten sind Lymphocyten nahe den Vasa vasis beobachtet worden.[1]

Die Bindegewebshyperplasie der genannten Art erfolgt nicht immer gleichmäßig in der ganzen Länge der Vene. Es kommt vielmehr vor, daß auf einem Querschnitt ein Drittel bis drei Viertel der Intima stark hyperplastisch sind, das übrige wenig oder gar nicht; desgleichen ist es recht häufig, daß an einer Stelle des Querschnitts in sehr wechselnder Ausdehnung die Collagenfasern stark vermehrt sind, und die Muskelfasern fehlen, an einer anderen das Bindegewebe, weniger an Fasern vermehrt, die Muskelfasern noch einschließt. An der Intima kann man sich mit bloßem Auge leicht überzeugen, daß die hyperplastischen Stellen nicht beetförmig sind, sondern großen Umfangs unmerklich in minder und gar nicht verdickte übergehen; an der Media haben wir durch makro- und mikroskopische Untersuchung im allgemeinen den gleichen Eindruck gewonnen, doch kommt es auch als seltene Ausnahme vor, daß circumscripte Stellen hyperplastischen Bindegewebes von mikroskopischer Größe angetroffen werden, deren Beziehung zu einem Vas vasis uns zuweilen aufgefallen ist.

In der Verteilung der Hyperplasie auf die beiden Häute, Intima und Media, bestehen die größten Verschiedenheiten, die sich keiner Regel unterwerfen lassen. Eine stark hyperplastische Intima kann z. B. über einer im beliebigen Grade verdickten, oder über einer verdünnten Media liegen. Von der Externa ist es noch weniger möglich, ein konstantes Verhalten festzustellen.

Entspricht sich also der Grad der Veränderungen nicht immer, so stimmt der Charakter der histiologischen Befunde in der Intima und Media wenigstens im allgemeinen überein, es schließt sich also z. B. an eine hyperplastische Intima mit vielen Muskelfasern nicht eine rein aus Collagenbindegewebe bestehende Media an. Die Elastinfasern sind auch an diese Regel

[1] Vergl. zur faserigen Hyperlplasie des Bindegewebes, Ricker, dieses Archiv, 165. Bd., 1901; über die Lymphocyten Fabian, Bibliotheca medica, C 18, S. 62, Anmerkung 19.

nicht gebunden; eine verdickte Intima kann ihrer eine große Menge enthalten und die Media an derselben Stelle frei sein.

Nachdem die Muskelfasern geschwunden sind, und sich die Collagenfasern mit den Elastinfasern oder ohne solche in unregelmäßiger Anordnung vermehrt haben, ist die Trennung der Gefäßwand in drei Häute nicht mehr möglich.

Die bemerkenswerten Abweichungen von einem gleichmäßigen Gang des Prozesses, den man vielleicht geneigt sein möchte vorauszusetzen, ferner die oben angegebene Tatsache, daß die Veränderungen von der Peripherie nach dem Zentrum, dem Herzen, zu abnehmen, können auf dem Boden unserer Theorie nur in Abhängigkeit gebracht werden von Verschiedenheiten im Verhalten der Vasa vasis. Da sie ihr Blut in die Vena saphena ergießen, so ist zunächst von Wichtigkeit, daß der Blutdruck in dieser von der Peripherie zum Zentrum hin fällt: so erklärt sich die Abnahme der Veränderungen in der gleichen Richtung. Im übrigen müssen jene Schwankungen auf einer — nicht näher verständlichen — verschiedenen Reaktion einzelner oder ganzer Gruppen von Vasa vasis auf die Drucksteigerung beruhen, d. h. von der Reizbarkeit ihres Nervensystems und Schwankungen derselben abhängen, durch die der Tonus beeinflußt wird. Weiter ist für die Entstehung jener Strukturdifferenzen der Umstand in Betracht zu ziehen, daß für die Vorgänge in der Venenwand nicht nur die aus den Vasa vasis, sondern auch die aus dem plasmatischen Randstrom der Saphena stammende Flüssigkeit, deren wir wenigstens einmal gedenken möchten, maßgebend ist. So wenig sich darüber erfahren läßt, die mit der Zusammensetzung und Blutströmung in der Gefäßwand und im Saphenalumen wechselnd zu denkende Zugängigkeit für das Plasma des Hauptblutstroms in der Saphena kann nicht ohne Bedeutung für den Prozeß sein.

Wir haben bisher von den Klappen abgesehen und können auch jetzt mangels genügender Beobachtungen ihr Verhalten nur unvollständig schildern.

Sicher ist, daß bei schon sehr beträchtlicher Hyperplasie insbesondere auch der Muskelfasern die Klappen noch erhalten sein können in ihrer zarten und allem Anschein nach min-

destens unverkürzten Beschaffenheit. Im Stadium des Vorwiegens der Bindegewebshyperplasie haben wir zuweilen aus der stark verdickten Intima ebenfalls beträchtlich verdickte Klappenzipfel ragen sehen, oder aber geringfügige Spuren von ihnen daran erkannt, daß in annähernd regelmäßigen Abständen die Intima außer ihren Längsfalten spitzwinklig zusammenstoßende Leisten hatte, von denen je 2 nur einem Klappenzipfel entsprechen konnten. Schließlich haben wir Venen aus allen Stadien mit Ausnahme des frühesten und namentlich in den spätesten aufgeschnitten und dabei keine Spur von Klappen gefunden, wie dies auch in normalen Venen

Die wenigen Mitteilungen genügen, festzustellen, daß keinesfalls eine etwa zur Inkontinenz führende Klappenveränderung den Prozeß einleitet.

Das einzige, was wir von ins Gebiet der Nekrose gehörenden Veränderungen an unserem Material gesehen haben, ist das Auftreten von sehr oberflächlichem Zerfall der Intima und zwar nur in aufs stärkste veränderten, äußerst faserreichen Gefäßwänden, selten und in mikroskopischem Umfange. Die Bindegewebsfasern, sowohl Collagen- als Elastinfasern, verlieren dabei ihre Färbbarkeit, die Intima ist oberflächlich aufgefasert; später sind auch die Kerne verschwunden.

Die Ursache kann nur in demselben Einfluß gesehen werden, der die Verdünnung der bindegewebig gewordenen Venenwand herbeiführt, in der Kapillarverengerung und -verödung durch das angehäufte Collagen.

Ein Thrombus braucht nicht notwendig auf einer solchen Stelle zu entstehen, doch kann es vorkommen, daß sich Fibrinfäden des Thrombus unmittelbar anschließen an die veränderten, fibrinoiden Collagen- und Elastinfasern der Intima.

Häufiger haben wir den Thrombus auf der bindegewebig gewordenen, jedoch unversehrten Wand angetroffen, so daß die Gerinnung des Blutes auf die Herabsetzung seiner Bewegung als Folge der Wandveränderung zurückzuführen ist.

Im ganzen ist die Thrombose bei dem hier behandelten Prozeß selten, unter 50 operativ entfernten Venae saphenae enthielten 6 Thromben. Diese waren sämtlich in ihren

Elementen wohlerhalten und scharf getrennt von der Intima; nur einmal erstreckten sich einige Kapillaren und Spindelzellen in den Thrombus hinein. Die beobachteten Thromben waren makroskopisch rote und verhielten sich auch mikroskopisch wie solche, gemäß ihrer Entstehung durch Stagnation, vermöge deren sie auch große Gefäßstrecken völlig verschlossen.

Wir haben uns oben vorgenommen, die Ursachen der verstärkten Füllung der Vene zu besprechen, und hatten den Fall angenommen, daß durch die bei übermäßig ausgedehnter aufrechter Körperstellung wirksamen Einflüsse der Druck in den Venen der unteren Extremitäten erhöht war. Es war auch sofort bemerkt worden, daß wir diese Entstehungsweise als nicht für alle, sondern nur für einzelne Individuen gültig ansehen, eine Einschränkung, mit der jene Ursache wohl allgemeine Anerkennung finden dürfte.

Wir sind nun nicht in der Lage, die Bedingungen, unter denen es zu dem hier behandelten Prozeß in der Vena saphena kommt, eingehend zu erörtern; diese Aufgabe dürfte der Klinik zuzuweisen sein, die zu unserem Thema weit mehr Material liefern könnte, als bisher vorliegt. Wir stellen im folgenden aus 21 Krankengeschichten aus der hiesigen chirurgischen Klinik einige Angaben zusammen, die uns bemerkenswert vorkommen.

Es hat sich um 9 Weiber und 12 Männer gehandelt. Ihre Berufsarten sind so mannigfaltig, daß wir keine Schlüsse über die besondere Bedeutung derselben ziehen können; es sind sämtlich Personen gewesen, die das an vorwiegend im Stehen zu leistender körperlicher Arbeit reiche Leben der ärmeren Klassen führten. 4 gehören dem 2., 5 dem 3., 6 dem 4., 6 dem 5. bis 7. Decennium an.

Bemerkenswert ist vor allem, wie lange Zeit die Veränderungen an den Venen zurückreichen. Der Anfang der „Krampfadern“ wird fast ausnahmlos in die Jugend verlegt, meist um das 20. Jahr, doch auch in das kindliche Alter. In dem Zustand, in dem wir die Venen unserer II. Gruppe beschrieben haben, sind sie dann Jahre und Jahrzehnte später zur Operation gekommen, wie aus den Angaben über das Lebensalter hervorgeht.

Mehrere Male werden Graviditäten, einmal ein langes Krankenlager — durch Typhus, Herzfehler — in Beziehung zu der Venenveränderung gesetzt, einmal erwähnt, daß Mutter, Schwester, Bruder auch Krampfadern gehabt haben. Sonst fehlen Angaben über die Auffassung der Patienten von der Entstehung ihres Leidens, und insbesondere wird übermäßiges Stehen nicht ausdrücklich angeschuldigt. Immerhin ist zu erwähnen, daß einmal starker Grad von Plattfuß, einmal Genu valgum und Plattfüße, einmal beiderseitiges Genu valgum und Plattfüße geringen Grades, also dreimal unter 21 Fällen Veränderungen des Skeletts bestanden haben, die in Zusammenhang mit abnorm starker Belastung gebracht werden.[1])

13 von den 21 Patienten berichten von Unterschenkelgeschwüren, ein- oder doppelseitigen, dauernden oder solchen, die in Zwischenräumen auftraten und dann wieder verschwanden, in einem Falle in 23 Jahren 14 mal. Meist wird eine kleine Verletzung als Anlaß zur Entstehung des Geschwürs angegeben, das erst an dem einen und sehr häufig danach erst auch am anderen Unterschenkel auftrat.

Nur 5 mal ist ausdrücklich angegeben, daß die Venenveränderung nur einseitig festzustellen war, wobei vielleicht noch angenommen werden darf, daß geringe Grade sich der Beobachtung entziehen können. Weitaus vorwiegend hat sich jedenfalls der Vorgang an beiden unteren Extremitäten abgespielt. —

Wenn bei der Untersuchung von Prozessen, wie dem hier behandelten, die Reize der anatomischen Untersuchung entzogen sind, und der Beobachtung am Lebenden die Aufgabe zufällt, sie festzustellen, so spricht in unseren kurzen Mitteilungen jedenfalls manches für und nichts gegen die Annahme, daß die Blutdrucksverhältnisse als Reize angesehen werden können.

Da diese Reize am Nervensystem angreifen, so haben wir die dringendste Veranlassung, die Individualität in Rechnung zu stellen bis zu dem Grade, daß auch der normale Blutdruck zum Reiz für ein aus irgendwelchen Gründen abnorm erregbares Individuum werden kann.

[1]) Beiläufig erwähnen wir, daß auffällig häufig Bestehen von Hernien angegeben ist.

Liegt im Blutdruck ein mechanischer Reiz vor, so lehrt die Physiologie und Pathologie des Nervensystems, daß es auch durch chemische Stoffe erregt werden kann: solche könnten nur vom Blut aus gelöst in der Gewebsflüssigkeit wirksam werden.

Schließlich ist noch mit von anderen Stellen her übertragenen Nervenreizen zu rechnen.

Unsere Darstellung fassen wir zusammen wie folgt:

Die Venen sind Organe mit einem vom sympathischen Nervensystem abhängigen Tonus, dessen Arbeitsleistung wie die der anderen muskulösen Organe abhängt von einer ebenfalls unter Einfluß des Nervensystems stehenden Durchströmung mit Blut in dem Gefäßnetz der Venenwand.

Treffen abnorm starke und zahlreiche Reize das Nervensystem der Venenmuskulatur, so wird diese hyperplastisch. ein Wachstumsvorgang, der mit vermehrter Arbeitsleistung der Venenmuskulatur verbunden zu denken ist. Durch eine präformierte Innervationsverbindung werden gleichzeitig mit jener Reizung der Gefäßnerven der Saphena die Vasa vasis erweitert. verstärkt durchströmt, und mit Hilfe des vermehrten Blutes wird die erhöhte Arbeit geleistet und das Wachstum bestritten.

Jene Reize können in einer Blutdrucksteigerung in der Vene bestehen, doch sind vielleicht auch andere Reize anzunehmen, etwa chemische, die vom Körperblut aus im gleichen Sinne wirken. Folgt der Periode der erhöhten Reizung des Gefäßnervensystems die herabgesetzte Erregbarkeit, so nimmt die Geschwindigkeit des Blutes in der Vene und in den Vasa vasis ab; es entsteht eine dauerhafte Stauungshyperämie. die Schwund der Muskel- und Zunahme der Collagenfasern zur Folge hat.

Die schließlich aus Collagenbindegewebe bestehende Wand wird durch den Blutdruck gedehnt, besonders zur Zeit, wo ihre Dicke infolge der Kapillarbeeinträchtigung durch das angehäufte Collagen abnimmt.

Die Elastinfasern verhalten sich in bezug auf Vermehrung und Verschwinden durchaus inkonstant; ihre Bedeutung für

die Erweiterung des Gefäßes tritt gegenüber der des neuromuskulären Tonus ganz zurück.

Wir haben nun noch die Aufgabe, einige der bisher in der Literatur niedergelegten Auffassungen des hier behandelten Prozesses kurz zu besprechen.

Der alte Virchowsche Satz[1]) hat auch heute noch an der Spitze zu stehen, daß jede dauerhafte Erweiterung eines Gefäßes die Wirkung des Blutdrucks auf eine veränderte Gefäßwand ist. Durch den Nachweis, daß Venen wachsen können, daß die Saphena durch mechanischen Reiz zur Kontraktion bis zum Verlust des Lumens gebracht werden kann, hat Virchow dazu beigetragen, die Grundlage zu schaffen, auf der namentlich gerade unsere Auffassung ruht.

Von den späteren Arbeiten dünken uns besonders wertvoll die „Untersuchungen über den Bau normaler und ektatischer Venen" von S. Soboroff,[2]) da dieser Autor zuerst eine konstante Hypertrophie der einzelnen glatten Muskelfasern, und das Auftreten einer gesteigerten Menge von Kittsubstanz der Muskelfasern, worunter er auch das Bindegewebe der Media versteht, sowie die Zunahme der Vasa vasorum an Zahl und Weite in den dickwandigen, ihre Abnahme in den dünnwandigen Venen beschreibt. So richtig diese Angaben, so wenig sind sie von dem Autor, dessen Arbeit ihren Schwerpunkt in der Histiologie der normalen Venenwand hat, in einen Zusammenhang gebracht und für eine Theorie des Venenwachstums und der Venenerweiterung verwertet worden.

Neben der von Soboroff angebahnten, von uns weitergeführten Auffassung des mit dem Varix endigenden Prozesses in der Vene trat in der Folge eine andere Richtung in den Vordergrund, die in der Venenwand lediglich eine „chronische Entzündung" ablaufen läßt.

Eine Mittelstellung nimmt Orth[3]) ein. Er erwähnt, daß die „Muskeln in der Venenwand, welche anfänglich häufig eine

1) R. Virchow, Über die Erweiterung kleinerer Gefäße. Dieses Archiv, 3. Bd., 1851.

2) Dieses Archiv, 54. Bd., 1872.

3) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, I. Bd., S. 270.

deutliche Hyperplasie erfahren hatten, unter der Ausbildung des fibrösen Gewebes mehr und mehr zugrunde gehen". Wenn dieser Satz auch in der Hauptsache mit dem, was wir glauben festgestellt zu haben, übereinstimmt, so weichen wir doch von Orths Auffassung insofern ab, als wir in der Saphena ein regelmäßiges Stadium der Hyperplasie der Venenwand annehmen müssen, während Orth angibt, daß im allgemeinen die Varicen durch mechanische Erweiterung der Venen entstehen, die zuerst verdünnt, später durch „eine fibröse Panphlebitis" verdickt seien; jene Erweiterung sei das Wichtigste, die Entzündung spiele eine nebensächliche Rolle.

Am weitesten entfernen sich unsere Ergebnisse von denen der Autoren, die allein in einer „chronischen Entzündung" das Wesen des Prozesses in der Venenwand sehen, der mit der Erweiterung endigt. Wir wählen als Vertreter dieser Theorie Fischer,[1]) der ihre jüngste ausführliche Darstellung geliefert hat. Fischer bezeichnet als chronische Entzündung einen Vorgang in der Venenwand, bei dem in der Umgebung der erweiterten Vasa vasorum Gefäße neugebildet werden und „kleinzellige Infiltration" entsteht, während die elastischen und muskulären Elemente durch die Entzündung zerstört werden: nur dann, wenn eine „Regeneration" der Elastinfasern ausbleibt, wird die Vene erweitert.

Aus unserer ausführlichen Darstellung des Prozesses in der Saphena heben wir hier hervor, daß wir eine zellige Hyperplasie des Bindegewebes, besonders in fleckiger Form, nicht beobachtet haben und eine langsame, gleichmäßige Zunahme der Collagenfasern in der ganzen Gefäßwand annehmen, nachdem die Venenmuskulatur in einem vorhergehenden, von Fischer nicht beschriebenen Stadium hyperplastisch geworden ist. Ferner ist zu betonen, daß wir die Bedeutung der Elastinfasern für die Erweiterung ganz in den Hintergrund gestellt haben gegenüber dem Verlust des neuromuskulären Tonus; schließlich, daß wir die Vermehrung der Elastinfasern nach ihrem anfänglichen Schwund nicht unter dem Gesichtspunkte der „Regeneration",

[1]) Bernhard Fischer, Über Entzündung, Sklerose und Erweiterung der Venen, mit besonderer Berücksichtigung des elastischen Gewebes der Gefäßwand. Dissert., Bonn 1900.

den wir aus theoretischen Gründen ablehnen, zu betrachten vermögen, sondern so wie oben angegeben.

Daß unter anderen Bedingungen auch die von Fischer beschriebenen Befunde vorkommen, und daß sie mit Venenerweiterung in Zusammenhang stehen können, leugnen wir keineswegs. Aber für die Beurteilung auch dieser und aller Vorgänge in den Venen hat unseres Erachtens maßgebend zu sein die Einsicht, daß die Venen und ihre Vasa vasorum unter dem Einfluß des Nervensystems stehen, eine Tatsache, deren Konsequenzen wir für die Entstehung des Prozesses, für die Wachstums- und Rückbildungsvorgänge in seinem Verlauf gezogen haben. —

In weiteren Untersuchungen werden die gleichen Gesichtspunkte auf die Pathologie des Herzens, seine muskuläre Hyperplasie, seine Erlahmung, seine Wandveränderungen angewandt werden.

Dem Institutsdirektor Herrn Professor Dr. med. A. Thierfelder spreche ich für die mir zur Verfügung gestellten Mittel meinen Dank aus. Herrn Prof. Dr. med. Müller danke ich für die Erlaubnis, die Krankengeschichten zu benutzen.

XVII.

Kleine Mitteilung.

Zu Schmorls Bemerkungen im vorigen Hefte dieses Archivs.

Von

Prof. Dr. Ribbert in Göttingen.

Auf Schmorls Bemerkungen habe ich in gleicher Reihenfolge folgendes zu entgegnen.

1. Schmorl meint, Riebold habe meine Befunde genügend berücksichtigt. Ich beschrieb aber zahlreiche, zu Zenkers Theorie nicht passende Divertikel, die sich doch auch beim besten Willen unmöglich alle nach Zenkers sogleich zu erwähnender Erklärung hätten deuten lassen. Trotzdem behauptete Riebold, meine Auffassung träfe nur in außerordentlich seltenen Fällen zu. Damit sagte er indirekt, daß meine Beobachtungen

bedeutungslos seien. Er schob sie also beiseite. Ich darf aber erwarten. daß meine positiven Mitteilungen, auch wenn sie nicht in allen Einzelheiten ausgeführt wurden, mehr Beachtung finden.

2. Schmorl tritt meiner Behauptung entgegen, daß zwei Fälle Riebolds sich mit Zenkers Theorie nicht deckten. Aber es bleibt mir auch jetzt noch unverständlich, wie ein zwischen der schrumpfenden Lymphdrüse und dem Oesophagus befindliches lockeres Gewebe, statt selbst nachzugeben und sich zu dehnen, eine Zerrung vermitteln soll, auch wenn eine „produktive Bindegewebswucherung" auf die Muskellagen übergegriffen hätte. Zudem fehlt der Beweis, daß diese Beteiligung der Wand eine entzündliche war. Ich halte sie für den Ausdruck eines embryonal angelegten, von der Oesophaguswand ausgehenden Gewebszuges.

3. Riebold meinte, meine Fälle könnten sich vielleicht auch auf Grund der von Zenker gegebenen Erklärung deuten lassen, daß sich eine Narbe ausgeglichen habe. Damit läßt er aber diese Erklärung als berechtigt zu. Deshalb durfte ich sie als die seinige zurückweisen, auch wenn nicht er, sondern Zenker sie aufgestellt hat. Wo aber habe ich behauptet, daß Riebold sie auch auf seine Objekte angewendet hat? Der Ausdruck „für ähnliche Fälle" ist doch ganz allgemein gehalten.

4. Daß meine Auffassung des retrograden Lymphtransportes keineswegs von allen Autoren geteilt wird, ist mir nicht unbekannt. Das ändert aber nichts daran, daß ich meine Meinung für richtig und die andere für unrichtig halte.

5. Wenn ich irrtümlich „unkontrollierbare Mitteilungen" statt „Theorie" sagte, so macht das keinen nennenswerten Unterschied. Meine „Theorie" basiert auf dem, was ich mitteilte.

Auf weitere Einzelheiten werde ich später eingehen.

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 179. (Siebzehnte Folge Bd. IX.) Heft 3.

XVIII.

Über den Gehalt des Blutes und der Ex- und Transsudate an Trockensubstanz, Gesamt- und Reststickstoff bei verschiedenen Krankheiten.

(Aus der inneren Abteilung von Dr. med. Th. v. Dunin im Krankenhause „Kindlein Jesu" zu Warschau.)

Von

Kasimir v. Rzentkowski,

Assistenzarzt.

Die Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes bei verschiedenen Krankheiten gehören zu denjenigen, welche uns etwas tiefer in die verwickelten Vorgänge des Stoffwechsels im menschlichen Organismus einzudringen erlauben. Das Blut muß einerseits dasjenige enthalten, was zur Erhaltung des Lebens der Elemente des Organismus notwendig ist, anderseits sammelt es in sich von außen das, was als Endprodukte des Stoffwechsels einer Ausscheidung durch die Nieren unterliegt. Die Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes belehren uns also nicht nur von dem Werte des Blutes als „Lebensflüssigkeit" für die Zellen des Organismus, sondern auch von seiner Verunreinigung durch diese oder jene Stoffwechselprodukte, welche nicht ausreichend durch die Nieren entfernt wurden. Deshalb gehören chemische Blutuntersuchungen zu denjenigen, welche uns am besten darüber Aufschluß geben, ob und inwieweit die Nieren ihre Funktion der Reinigung des Organismus ausfüllen. Selbstverständlich müssen wir, wenn

wir die Frage der Reinigung des Organismus durch die Nieren in ihrer ganzen Ausdehnung erlernen wollen, eine vollständige Blutanalyse ausführen, ohne irgendwelchen Bestandteil zu unterlassen. Nur eine solche Blutanalyse mit einer ebensolchen Harnanalyse zusammengestellt wäre imstande, eine vollständige Antwort auf die wichtige Frage von der ganzen und allseitigen Funktionsfähigkeit der Nieren in jedem gegebenen Falle zu geben. Aber Untersuchungen in einem so großen Umfange und besonders an Menschen sind heutzutage fast unmöglich nicht nur für Kliniker, sondern auch für erfahrene Chemiker. Wir müssen uns heutzutage mit nur wenigen und gesonderten Bestandteilen des Blutes einerseits und des Harnes anderseits zufrieden geben und von einer Suffizienz der Nieren nur mit Rücksicht auf einige oder vereinzelte Bestandteile wie z. B. Stickstoff. Chloride, Phosphate usw. sprechen, indem wir andere im Blute in geringerer Menge kreisende Verbindungen beiseite lassen.

In meinen Untersuchungen, über die ich an dieser Stelle berichten will, habe ich mich hauptsächlich mit dem Gesamtstickstoff und Reststickstoff des Gesamtblutes, der Exsudate und Transsudate beschäftigt. Diese Frage, welche für gewisse krankhafte Zustände (speziell für chronische Nierenentzündungen vergl. H. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit usw. 1902) ziemlich genau bearbeitet war, blieb bei anderen noch unberührt, insbesondere was den Reststickstoff oder, wie ihn Strauss nennt, „Retentions-N“ betrifft. Schon die Einführung des Namens „Retentions-N“ lehrt, daß Strauss in dem Reststickstoff eine im Blute, speziell zufolge von Niereninsuffizienz. zurückgehaltene Substanz sieht, welche z. B. im Verlaufe von Entzündungsvorgängen der Nieren auftritt.

Wie wir unten sehen werden, gelingt es manchmal sogar bei vollkommener Nierensuffizienz, wo wir gar keine klinischen Anhaltspunkte für eine Nierenerkrankung haben, eine bedeutende Steigerung des Gehaltes an Rest-N im Blute über die Norm (z. B. bei Pneumonia crouposa) festzustellen. Dieser Umstand allein berechtigt uns den Namen „Retentions-N“ nicht anzunehmen und nur von Rest-N (Stickstoff, welcher nach der Enteiweißung zurückbleibt) zu sprechen. Weiter unten werden

wir auf diese Frage noch eingehender bei der Zusammenstellung der Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei Nierenentzündungen und bei croupöser Lungenentzündung zurückkommen. Und jetzt erachte ich als notwendig, kurz die Methodik meiner Untersuchungen zu beschreiben.

Das Blut zu Untersuchungszwecken habe ich immer mit Hilfe einer Venenpunktion mit aseptischer Nadel in der Ellbogenbeuge entnommen. Das scharfe Ende der Nadel stach ich immer in der Richtung nach der Hand hin ein, nachdem der Arm des Kranken durch einen Gummischlauch eingeschnürt war. Die Nadel wurde mit einem Gummischlauche verbunden, welchen man direkt in einen graduierten Zylinder hineinließ, auf diese Weise floß das Blut in dünnem Strahle ab. Bei einiger Übung gelingt es, auf diese Weise ziemlich große Blutmengen (300 ccm und mehr) zu erhalten, ohne einen Tropfen zu verlieren und ohne das Bettzeug zu verunreinigen. Es ist eine geradezu ideale Methode der Blutgewinnung, ganz unschädlich für die Kranken, wie wir uns hunderte Male auf unserer Abteilung überzeugen konnten. Um die Blutgerinnung zu verhindern, schüttete ich in den Zylinder im voraus etwas (0,5—1,0) Natr. oxalic. puriss. und einige Tropfen destillierten Wassers. Durch Umdrehen des Zylinders erhielt ich auf seinen Wänden eine dünne gleichmäßige Schicht von Natrium oxalicum. Den Überschuß von Wasser goß ich aus und trocknete den Zylinder ab. Zur Bestimmung der Trockensubstanz ließ ich das Blut direkt aus dem Gummischlauche in ein Trockengläschen fließen. Auf solche Weise habe ich von 88—250 ccm Blut entnommen, durchschnittlich 150—160 ccm. Davon nahm ich mit Hilfe von zwei 5 ccm-Pipetten je 5 ccm Blut in zwei Kjeldahlsche Kolben zur Bestimmung des Gesamt-N. Das übrige Blut (140—150 ccm) benutzte ich zur Bestimmung von Rest-N, was auf folgende Weise geschah. In einen Glaskolben von etwa 1500 ccm Inhalt, goß ich das Blut aus dem Zylinder, den Zylinder wusch ich einige Male mit destilliertem Wasser nach, welches ich ebenfalls in den Kolben hineingoß. Auf diese Weise brachte ich in den Kolben zirka 600 bis 800 ccm H_2O. Ich ließ den Kolben dann einige Stunden stehen und brachte danach 20—30 g NaCl (Natr. chlor. purissimum Kahlbaum) in Kristallen und zehn Tropfen Essigsäure (Ac. aceticum purissimum (Kahlbaum) bis zur schwach saueren Reaktion hinein. Dann rührte ich den Kolben einige Minuten bis zur vollständigen Auflösung von NaCl um und stellte ihn in ein mit Wasser gefülltes Gefäß, welches erwärmt wurde. Auf diesem Wasserbade blieb der Kolben 1—1½ Stunden stehen, und goß ich später seinen Inhalt — der von dunkelsepiabrauner Farbe war — langsam auf ein gefaltetes Filter. Ich trachtete nicht zu große Filter zu gebrauchen, aber doch solche, in welchen der ganze in dem Kolben enthaltene Eiweißniederschlag Platz finden konnte. Ich filtrierte warm. In der Regel war das Filtrat ganz farblos oder schwach gelblich, vollkommen durchsichtig und gab mit Kali ferro-cyanatum nach einigen Minuten eine

geringe Trübung. Den Niederschlag auf dem Filter wusch ich einige Male mit warmer schwacher NaCl-Lösung, zu der einige Tropfen Essigsäure zugegeben waren, welche in demselben Kolben, wie früher das Blut, erwärmt war. Auf diese Weise erhielt ich 1000—1500 ccm Filtrat, zu dem ich wieder einige Kristalle NaCl und einige Tropfen Essigsäure zugab, danach kochte ich es längere Zeit über einem Drahtnetze. Infolgedessen engte sich der Inhalt des Kolbens auf 200—250 ccm ein und es entstand eine Trübung. Nach dem Abkühlen filtrierte ich den Inhalt durch ein möglichst kleines Filter in ein graduiertes Gefäß. Ich wusch das Filter mit H_2O bis 350—400 ccm Filtrat. Das Filtrat war vollständig rein und gab sehr selten Trübung mit Kali ferro-cyanatum nach längerer Zeit. Wenn aber eine Trübung entstand, dann wiederholte ich die beschriebene Prozedur noch einmal, was gewöhnlich vollständig zur Entfernung von Eiweißspuren genügte. Wenn das Filtrat endlich keine Trübung mit Kali ferro-cyanatum mehr gab, war dies für mich ein Kriterium, daß die Flüssigkeit kein Eiweiß mehr enthalte und daß man sie zur Analyse gebrauchen kann. Es kam manchmal vor, daß die Lösung von Kali ferrocyanatum bei Einwirkung des Filtrats eine bläulich-smaragdene Farbe annahm, ohne Zweifel infolge der Anwesenheit von Eisensalzen im Filtrate, welche aus dem bei der Enteiweißung zersetzten Hämoglobin stammten. Wenn also das Filtrat kein Eiweiß mehr enthielt, d. h. nach drei bis vier Stunden keine Trübung mit Kali ferro-cyanatum entstand, so brachte ich mit Hilfe einer Pipette (die ganze Menge des Filtrats war ja bekanntlich 300—400 ccm) zwei Portionen zu 100 ccm in zwei Kjeldahlsche Kolben, gab etwas $CuSO_4$ in substantia und 20 ccm H_2SO_4 zu und verbrannte, wobei ich darauf achtete, daß die Flüssigkeit nicht überlief, was man hier immer scharf beobachten muß. Auf diese Weise bestimmte ich den Reststickstoff (so wie den Eiweißstickstoff in Volumenprozenten, nicht in Gewichtsprozenten NB.). Mit Exsudaten und Transsudaten ging ich auf identische Weise vor und nahm zur Bestimmung des Gesamt-N zu 10 ccm von den Exsudaten und 25 ccm von den Transsudaten. Was die Trockensubstanz betrifft, so bestimmte ich diese auf Gewicht, indem ich 1—2 g Blut, Exsudat und Transsudat nahm und immer ein bis drei Tage bei 78^0—80^0 bis zum konstanten Gewicht trocknete.

Die beschriebene Methode der Enteiweißung des Blutes gab mir sichere und verhältnismäßig rasche Resultate, insbesondere nachdem ich eine gewisse Übung erworben hatte, namentlich was die Menge der Essigsäure betrifft, welche von Anfang an zuzugeben ist, um zu erkennen, daß im Filtrat kein Eiweiß mehr enthalten ist. Die Methode ist derjenigen anderer Autoren ähnlich.

So verdünnte z. B. Jaksch (Über die klinische Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xantinbasen im Blute usw., Berlin 1891, S. 86) das Blut 3 bis 4 mal, brachte es auf ein Wasserbad, gab im Momente der beginnenden Coagulation einige Tropfen Essigsäure (Sp. Gew. 1,0335 bei 15^0 C) bis zur schwach saueren Reaktion zu, ließ 15—20 Minuten,

bis sich das Eiweiß niedersetzte, stehen, filtrierte, zu dem schwach gelbbraunen Filtrate gab er wieder Essigsäure zu, kochte über freier Flamme und filtrierte. H. Strauss (a. a. O.) verdünnte das Serum mit siedendem destillierten Wasser auf das Fünffache, gab etwas Essigsäure, deren Überschuß er mit Soda neutralisierte, zu, filtrierte, nachdem sich das Eiweiß niedergesetzt hat, usw.

Die von mir angewandte Zugabe von NaCl trug ohne Zweifel erstens zur Neutralisation des Überschusses von Essigsäure bei, zweitens zur rascheren und vollkommeneren Abscheidung von Eiweiß. Aus rein praktischen Hinsichten kann ich sie also bei der Enteiweißung von Blut und anderen Flüssigkeiten empfehlen. Zum Zwecke der Bestimmung des Reststickstoffs haben manche Forscher den alkoholischen Extrakt des menschlichen Serums untersucht (Limbeck und Pick, Grundriß der klinisch. Pathologie des Blutes, 1896 S. 84). Ich weiß nicht, ob diese Methode irgend einen Vorzug von der meinigen besitzt. Das ist jedenfalls sicher, daß es viel schwieriger ist, den alkoholischen Eiweißniederschlag genau auszuwaschen, und daß die Anwendung von Alkohol ganz unnütz die Kosten solcher Untersuchungen erhöht — ein Umstand, mit welchem man jedenfalls rechnen muß, insbesondere bei so großen Blutmengen, wie diejenigen, welche ich mit Rücksicht auf die erwünschte Exaktheit der Resultate gewöhnlich in meinen Bestimmungen angewendet habe.

Ich gehe zur Besprechung der Ergebnisse meiner Untersuchungen über.

I. Blutuntersuchungen.

a) Blut gesunder Personen.

Tabelle I.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Anmerkungen
1	3,549	0,048	20	35 J., alte luetische Paralyse.
2	3,77	0,066	23	38 J., Neurosis traumatica.
3	3,371	0,054	20,70	45 J., Fractura costae traumat.
4	3,304	0,063	20,43	35 J., gesund.
5	—	—	21,06	30 J., gesund.
6	3,3264	0,0393	20,77	23 J., gesund.
7	3,6176	0,0394	21,49	62 J., post hemiplegiam.
8	3,483	0,02261	21,54	Ch.
9	—	0,0506	21,38	35 J., gesund.
10	3,7296	0,0396	21,96	32 J., Lues cerebri.
	Durchschnittlich für die Norm			
	3,5183	0,0469	21,233	

Die von mir für die Trockensubstanz des Gesamtblutes gesunder Personen erhaltenen Zahlen unterscheiden sich nicht

wesentlich von den Durchschnittszahlen anderer Autoren. So fanden Becquerel und Rodier bei gesunden Männern von 24 bis 20% durchschnittlich 22,1; Stintzing und Gumprecht 21,6%. In meinen Untersuchungen beträgt, wie wir sehen, die Durchschnittszahl 21,233% mit Schwankungen von 20 bis 23%.

Der Gesamtstickstoff (des Gesamtblutes) beträgt auf Grund meiner Untersuchungen durchschnittlich 3,5183% Vol. mit Schwankungen von 3,77 bis 3,3%. Der Reststickstoff des Gesamtblutes beträgt 0,0469% Vol. mit Schwankungen von 0,066 bis 0,02261%. In der Literatur finden wir Angaben über den Reststickstoff vorzugsweise im Serum. Sie sind etwas niedriger als die meinigen und dies hängt ohne Zweifel davon ab, daß ich das Gesamtblut berücksichtigte. So findet z. B. H. Strauss (a. a. O.) folgende Ziffern (für normales Serum):

Neurasthenia	0,034%
„	0,031 „
Pseudoleucaemia	0,021 „
Genesung nach Vergiftung mit Leuchtgas	0,029 „
Atrophia muscul. progr.	0,023 „
Rheumat. art. chr.	0,034 „

Als Durchschnittszahl für die Norm betrachtet Strauss 0,020 bis 0,035%. Aus dieser Zusammenstellung möchte ich den Fall von Pseudoleucaemia ausschließen, da er jedenfalls einen ernst kranken Mann betrifft und dazu noch, wie wir weiter unten sehen werden, da die anämischen Zustände in der Regel von einer geringfügigen Verminderung des Reststickstoffs begleitet sind. In meiner Tabelle will ich auf Fall 8 aufmerksam machen. Er bezieht sich auf einen Mann, der ins Kranhenhaus mit Klagen auf elephantiastische Schwellung der unteren Extremitäten, der Geschlechtsorgane, des Bauches und der rechten oberen Extremität eingeliefert war. In den Pleuren und der Bauchhöhle war eine beträchtliche Menge einer milchigen Flüssigkeit (siehe unten) vorhanden, welche viel Fett und Zucker enthielt. Bei zunehmender Kachexie ist der Kranke verstorben. Bei der Autopsie hat man erhebliche chylöse Ergüsse in die Höhlen und bedeutende Erweiterung der mesenterialen Lymphgefäße gefunden. Die Sektion hat nichts mehr

ergeben, so daß die wirkliche Ursache dieses außerordentlichen krankhaften Zustandes für mich dunkel bleibt. Ich will hier nur die sehr geringe Menge des Rest-N in seinem Blute hervorheben — 0,02261 %, die ohne Zweifel von der mangelhaften Ernährung der Gewebe des Kranken Ch., welchem große Mengen von Chylus ohne Nutzen verloren gingen, abhängig war. In der Literatur finden wir deutliche Angaben, daß die Harnstoffmenge im Blute während des Verdauungsaktes bedeutend größer ist. als im Hungerzustande. So hat Haycraft gefunden, daß die Harnstoffmenge im Blute während der Verdauungsperiode zweimal größer ist als im Hunger. Quinquaud hat im Blute eines Hundes nach zweitägigem Hunger 0,011 % Harnstoff gefunden; derselbe Hund hatte eine Stunde nach dem Genusse von 157 g Fleisch im Blute 0,038 % Harnstoff, nach zwei Stunden 0,044 %, vier Stunden 0,061 %, am folgenden Tage 0,018 %. Das Blut hungernder Hunde enthielt durchschnittlich 0,032 % Reststickstoff, das Blut gefütterter Hunde 0,067 %, d. h. mehr als zweimal so viel. Aus dem Angeführten sehen wir, daß in der Norm die Menge des Reststickstoffs im Blute abhängig von solchen Momenten, wie Aufnahme von Nahrung (eiweißhaltiger) usw., schwanken kann. Mit Rücksicht auf diesen Umstand bemerke ich, daß ich bei meinen Untersuchungen den Kranken das Blut immer zwei bis drei Stunden nach dem ersten Frühstück (Brot. Schleimsuppe) und eine Stunde vor dem Mittag entnommen habe. Folglich können die vorhandenen Unterschiede nicht von der vorausgegangenen Nahrungsaufnahme abhängig sein, denn alle Kranken befanden sich in dieser Hinsicht unter ganz gleichen diätetischen Bedingungen.

b) Blut bei fibrinöser Lungenentzündung (s. Tab. II).

Von diesen Fällen gehören die Fälle Nr. 1, 2, 3, 4 zu typischer fibrinöser Pneumonie mit großen Infiltraten in den Lungen, hohem Fieber und ganz typischem Verlaufe. Die Durchschnittszahlen betragen hier

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
3,2014 %	0,102 %	19,45 %.

Wenn wir diese Zahlen mit der Norm zusammenstellen

3,5183 %	0,0469 %	21,23 %

Tabelle II.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Anmerkungen
1 a	2,72	0,209 (!)	16,7	27 J., bald nach der Krisis.
1 b	3,08	0,090	18,65	6 Tage nach a). In den Lungen sind die Erscheinungen verschwunden.
2 a	3,184	0,123	19,27	17 J., unmittelbar vor der Krisis.
2 b	3,2424	0,057	20,26	4 Tage nach der Krisis.
3	3,19	0,079	19,3	2 Tage nach der Krisis. 5 Tage später gesund entlassen.
4	3,79	0,054	22,5	20 J., T. 38,6°—40,2°. 9. Tag der Krankheit, 5 Tage vor der Krisis. Pneumonia centralis. Undeutliches Infiltrat.
5	2,996	0,0616	17,2	35 J., T. 38—39°. 2 Tage nach der Krisis.
6	3,0016	0,0454	18,7	40 J.

werden wir bemerken können, daß die Trockensubstanz im Blute von Kranken mit typischer fibrinöser Lungenentzündung niedriger ist wie in der Norm. Dem entspricht die Verarmung des Blutes an Gesamt-N, folglich an Eiweiß. Einige Autoren (Limbeck a. a. O. S. 108) erwähnen, daß bei solchen Kranken nach dem kritischen Temperaturabfalle das Blut zufolge von abundanten Schweißen sogar dicker als normal werden kann. Das Blut soll, dem Verluste beträchtlicher Wassermengen durch den Schweiß zufolge, wasserärmer werden: „Die ausgiebigen Schweiße und die reichliche Expektoration motivieren dies hinlänglich" sagt Limbeck. Es scheint mir aber, daß Limbeck die Frage zu sehr aprioristisch beurteilt. Erstens ist die Expektoration nach der Krisis bei typisch verlaufenden Fällen fibrinöser Pneumonie gar nicht so ausgiebig, daß sie auf die Eindickung des Blutes Einfluß üben sollte. Und zweitens rufen sogar sehr reichliche Schweiße nicht immer eine Bluteindickung hervor (vergl. zu diesem Gegenstande meine Arbeit „Über den Einfluß des Schwitzens auf die Blutzusammensetzung, Zeitschr. f. diät. und physik. Therapie 1902). Dasselbe bestätigt die Tabelle II. So war beim Kranken Nr. 1 die Blutuntersuchung 4 bis 5 Stunden nach der Krisis (reichliche Schweißabsonderung!) ausgeführt: Trockensubstanz = 16,7. In dem Maße als sich der allgemeine Zustand des Kranken und der Appetit besserte,

hatte das Blut 6 Tage später schon 2% Trockensubstanz mehr. Im Falle Nr. 3 habe ich das Blut ebenfalls nach der Krisis untersucht, d. h. des Morgens (Temperaturabfall während der Nacht) und trotz reichlicher Schweißabsonderung habe ich nur 19,3% Trockensubstanz gefunden. Es sind also weder die Expektoration noch die Schweißabsonderung maßgebend. Die Abnahme der Trockensubstanz im Blute von Kranken mit fibrinöser Lungenentzündung ist eher abhängig, erstens von mangelhafter Ernährung solcher Kranken, zweitens teilweise von vasomotorischen Einflüssen, wie Erweiterung der Blutgefäße unter dem Einflusse von Toxinen — gemäß den Untersuchungen von Romberg und Pässler — und Zufluß einer eiweißärmeren extravasculären Flüssigkeit zu dem Gefäßsysteme. Diese zwei Momente und besonders der erste spielen, wie es scheint, die Hauptrolle als Ursachen der Blutverdünnung bei fibrinöser Lungenentzündung.

Auffallend ist die beträchtliche Zunahme des Reststickstoffes im Blute von Kranken mit fibrinöser Lungenentzündung. Die Durchschnittszahl für den Rest-N im Blute der betreffenden Kranken beträgt 0,102% (typische Pneumonie mit großem Infiltrate Nr. 1, 2, 3, 4 der Tabelle II); in der Norm haben wir 0,0469% gefunden, d. h. mehr als zweimal weniger. Die Entstehungsstelle des Rest-N im Organismus dieser Kranken ist ohne Zweifel das Lungeninfiltrat. Dieser Stickstoff ist kein „Retentions-N“, d. h. er sammelt sich im Organismus nicht zufolge einer Störung der sekretorischen Nierenfunktion, er ist nicht zurückgehalten; er wird geradezu im Überschusse im Organismus gebildet und seine Menge wächst im Blute rascher an, als der Ausscheidung zu statten kommt. Deswegen sammelt er sich im Blute in so beträchtlichen Mengen an. Meine Untersuchungen ergeben, daß zwischen dem Vorhandensein oder der Ausdehnung der Lungeninfiltrate und der Menge des Rest-N ein gewisses (gerades) Verhältnis herrscht.

So z. B. im Falle 1 (s. Tabelle II)

a) Rest-N 0,209%, Infiltration vorhanden.
   6 Tage später
b) Rest-N 0,09%, Infiltration in den Lungen fast vollständig geschwunden.

Fall 2 (ibid.)

a) Rest-N 0,123 %, Infiltration vorhanden.

4 Tage später

b) Rest-N 0,053 %, Infiltration geschwunden.

Und jene Fälle von Pneumokokkeninfektion, in welchen die Lungeninfiltration sehr undeutlich ist (Nr. 6), verlaufen mit normaler Menge von Rest-N im Blute (0,0454 % Nr. 6 Tab. II). Mit Rücksicht darauf, daß zwischen dem Vorhandensein bezw. der Größe der Lungeninfiltrate ein so einfaches Verhältnis herrscht, ist die Vermutung erlaubt, daß lokale Stoffwechselvorgänge im Infiltrate auf die Zunahme der Menge von Rest-N im Blute Kranker mit fibrinöser Lungenentzündung von Einfluß sind. Diese Stoffwechselvorgänge im Infiltrate beruhen zweifellos auf seinem Zerfalle auf dem Wege der Autolyse (Fr. Müller) und infolgedessen geht eine größere Menge löslicher Zerfallsprodukte des Eiweißes aus dem Protoplasma und den Kernen der Leukocyten des Infiltrats ins Blut über. Deswegen hat auch v. Jaksch bei fibrinöser Lungenentzündung im Blute bedeutende Mengen von Harnsäure nachgewiesen (a. a. O.), was er damals irrtümlicherweise als Folge mangelhafter Oxydation im Organismus erklärte und was wir heutzutage als Folge des Zerfalles von Kernnucleine aus den Leukocyten des Infiltrates betrachten. Im Einklange damit stehen die Ergebnisse verschiedener Forscher, welche eine Zunahme der Harnsäure im Harne von Kranken mit fibrinöser Pneumonie besonders im Stadium des Verschwindens der Infiltrate festgestellt haben (Kühnau, Exper. und klin. Untersuchungen über das Verhältnis der Harnsäureausscheidung zur Leukocytose, Zeitschr. f. klin. Med. 1895, 28, 534; Dunin und Nowaczek, Gazeta Lekarska 1897; Drabczyk, Gazeta Lekarska 1897).

Was die Fälle Nr. 5 und 6 der Tabelle II betrifft, so stellen sie eher eine allgemeine Pneumokokkeninfektion als eine eigentliche Lungenentzündung dar — „une pneumococcie“ französischer Autoren. So bezieht sich der Fall 5 auf einen Kranken mit hohem Fieber und minimalen Lungenveränderungen, in dessen Blute Diplokokken gefunden wurden. Fall 6 — Symptome einer diffusen Bronchitis in den unteren Lungenabschnitten, Fieber, heftige Dyspnoë, Delirium. Die Diagnose wurde in

diesem Falle durch die Sputumuntersuchung (Impfung an einem Meerschweinchen) festgestellt. Die Durchschnittszahl für diese zwei Fälle beträgt

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
2,998%	0,053%	17,95%

folglich eine unbedeutende Zunahme des Rest-N im Blute bei ziemlich starker Blutverwässerung.

c) Diese Blutverwässerung höheren oder geringeren Grades, welche sich durch eine Abnahme der Trockensubstanz und des Gesamt-N (bei gesunden Nieren) kundgibt, ist überhaupt für infektiös-fieberhafte Prozesse charakteristisch. Außer diesen zwei besprochenen Fällen von Pneumokokkeninfektion, spricht dafür die folgende Zusammenstellung von zwei Fällen von Typhus abdominalis.

1. 15. Krankheitstag, T. 39—40°. Im Harne kein Eiweiß. Diazoreaktion positiv. Widalsche Probe +.

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N
20,50%	3,13%	0,037%.

2. 20. Krankheitstag, T. 40°. Puls deutlich dikrot; zahlreiche Roseolen. Leichter Icterus. Diazoreaktion ++. Widalsche Probe +.

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N
18,35%	2,9848%	0,043%.

Hier haben wir ebenfalls mit einer Blutverwässerung zu tun (Abnahme der Trockensubstanz und Abnahme des Gesamt-N), diesmal aber neben einer geringfügigen Abnahme des Rest-N (durchschnittlich 0,040%), was zweifellos von dem langdauernden Hungerzustande, in dem sich Typhuskranke befinden, abhängig ist.

Daß das Blut fiebernder Kranken eine deutliche Verwässerung aufweist, darauf deutet das folgende Ergebnis einer Blutuntersuchung bei einem Influenzakranken (T. 38,7°, 2. Krankheitstag, Ozaena, allgemeine Mattigkeit; 3 Tage später Genesung):

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N
19,21%	3,041%	0,0459%

und das Ergebnis der Blutuntersuchung eines Kranken mit akutem Gelenkrheumatismus (T. 38—38,5°: Befallensein der

Gelenke der unteren Extremitäten und der rechten oberen; nach Natr. salicyl. rasche Besserung):

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N
19,725 %	3,3544 %	0,047 %.

Dasselbe bestätigt der folgende Fall von Lungentuberkulose mit sehr geringen Lungenveränderungen

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N
17,84 %	2,9008 %	0,057 %.

Es begleitet also die infektiös-fieberhafte Zustände eine Verarmung des Blutes an Trockensubstanz und Gesamt-N, neben wenig veränderten Mengen des Rest-N.

d) Die Tuberkulose verläuft ebenfalls mit einer Blutverwässerung, wie die folgende Zusammenstellung lehrt.

Tabelle III.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trocken-substanz Gew. %	Anmerkungen
1	2,9008	0,057	17,84	Oben zitiert.
2	3,068	0,025	19,62	Schwere Tbc. Febris. Diazoreaktion +. Anaemia. Bazillen +.
3	2.366	0.059	14,887	dto. 2—4 Liter Harn ohne Zucker und Eiweiß. Sp. Gew. 1006. Starker Durst. T. 38°. Bazillen +.
Durchschnittlich				
	2,745	0.047	17,449	

Als beachtenswerten Kommentar zur Tabelle III will ich noch bemerken, daß die beiden Kranken Nr. 1 und 3 sehr stark in der Nacht schwitzten, und der Kranke Nr. 3 schied noch außerdem, wie in der Tabelle vermerkt ist, 4 Liter Harn von Sp. Gewicht 1006 ab, so daß wir eigentlich berechtigt sind, von einem Diabetes insipidus zu sprechen und doch wiesen beide Kranke eine beträchtliche Blutverwässerung auf. Dieser Umstand bestätigt die Ansicht mancher Autoren über den anämisierenden Einfluß der Tuberkulose auf den Organismus (vergl. Vortrag von Sokolowski: Über die latenten Formen der Lungentuberkulose. Odczyty kliniczne Serie II Nr. 13). Was den Rest-N betrifft, so ist seine Menge bei Tuberkulösen normal. Man könnte etwas niedrigere Zahlen erwarten mit

Rücksicht auf die mangelhafte Ernährung und den Appetitmangel solcher Kranken. Vielleicht zeigt dieses von einem gesteigerten Zerfalle der Gewebselemente, welcher die verminderte Menge des Rest-N. zu der normalen Höhe hebt.

e) In anämischen Zuständen haben wir in der Regel mit einer Eiweißverarmung zu tun. Darüber belehrt uns die folgende Tabelle, welche aus leicht verständlichen Gründen nur 4 diesbezügliche Fälle umfaßt.

Tabelle IV.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trocken-substanz Gew. %	Anmerkungen
1	2,7248	0,0463	17,0	Pseudoleucaemia. Rote Körp. 3,200,000, weiße 9360.
2	2,6152	0,0243	16,28	Anaemia gravis c. hyperspleno-megalia.
3	3,068	0,025	19,62	Anaemia secundaria bei einem Tuberkulösen.
4	2,366	0,059	14,887	dto.
Durchschnittlich	2,6935	0,0387	16,947	

Die Menge des Rest-N ist hier manchmal beträchtlich vermindert (Nr. 2 und 3) und ist durchschnittlich niedriger als in der Norm.

f) In einem Falle von Tetanus (Knabe, 5 Jahre alt. Vollständiger Trismus; immerwährende Anfälle. Status subfebrilis. Seit 3 Tagen krank; durch einen Hufschlag vom Pferde verwundet. Nimmt seit 3 Tagen nichts zu sich. Im Harne ist kein Eiweiß vorhanden) habe ich folgendes gefunden:

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
2,9344%	0,058%	18,73%.

Diese Zahlen weisen auf eine Verwässerung des Blutes, bezw. Verarmung an Eiweiß hin. Beim Fehlen irgendwelcher Symptome von Nierenstörung, bei fortwährenden Kontraktionen des ganzen Körpers, d. h. bei außerordentlicher Steigerung der Muskelarbeit, können wir uns die Zunahme des Rest-N als Resultat einer gesteigerten Verschmelzung des Muskeleiweißes erklären. Diese Erklärung nimmt noch an Wahrscheinlichkeit zu, da der Knabe seit 3 Tagen außer einigen Tropfen Wasser

und Milch nichts zu sich genommen hat. Diesen Fall können wir also als Beispiel eines höchstgradigen Hungerns betrachten, für den folglich die Verarmung des Blutes an Eiweiß und Zunahme des Rest-N charakteristisch sein wird. Eine ähnliche Blutverwässerung haben wir auch bei infektiösen Krankheiten beobachtet; nur überstieg dort die Menge des Rest-N nicht die Norm (mit Ausnahme der fibrinösen Lungenentzündung).

g) Bei Lebercirrhose habe ich folgende Zahlen erhalten:

1. 55 Jahre, seit 6 Monaten krank: in der Bauchhöhle spärliche Flüssigkeit, welche schon einmal abgelassen war. Die Leber nicht groß, sehr hart. Appetit und Ernährungszustand ziemlich gut. Harn ohne Eiweiß. Cirrhosis hepatis atrophica.

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
3,376%	0,046%	21,37%.

2. Cirrhosis hypertrophica. Icterus. Bedeutende Kachexie. Harn ohne Eiweiß.

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
3,0016%	0,063%	18,6%.

Wir haben also normale Verhältnisse für frühe Stadien der atrophischen Cirrhose und eine Blutverwässerung für vorgerückte oder hypertrophische Cirrhose mit Icterus. Die letztere wird von einer Steigerung der Menge des Rest-N im Blute begleitet und mit Rücksicht auf die gesunden Nieren müssen wir dieses als Resultat der gesteigerten Einschmelzung protoplasmatischer Elemente betrachten.

h) In zwei Fällen von Diabetes mellitus habe ich folgende Daten ermittelt (bei gemischter Kost):

1. Im Harne 6,8% Zucker. Aceton +, Gerhardtsche Reaktion +. Das frische Blut riecht sehr deutlich nach Aceton. Das Blutdestillat gibt eine deutliche Liebensche Reaktion auf Aceton. Im enteiweißten Blute deutliche Fehlingsche Reaktion.

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N
21,82%	3,388%	0,059%.

2. Im Harne 4,2% Zucker. Aceton +. Im enteiweißten Blute Spuren von Reduktion mit Cu.

Trockensubstanz	Gesamt-N	Rest-N.
22,059%	3,273%	0,0601%

Wir haben also hier eine geringfügige Zunahme der Trockensubstanz nebst einer kaum angedeuteten Abnahme des Gesamt-N und einer deutlichen Zunahme des Rest-N. Das letztere kann Resultat des gesteigerten Appetits oder, wie bei Tetanus, des gesteigerten Zerfalles der protoplasmatischen Elemente sein, infolge des spezifischen Hungerzustandes, in welchem sich der diabetische Organismus befindet. (NB. In beiden Fällen enthielt der Harn kein Eiweiß.)

i) Ich gehe zur Besprechung der interessanten Ergebnisse meiner Untersuchungen über das Blut von Kranken mit Lungenemphysem über.

Tabelle V.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trocken-substanz Gew. %	Eiweiß im Harne	Anmerkungen
1	3,186	0,059	20,15	0	31 J., starke Dyspnoe. Geringe Oedeme.
2	3,7296	0,057	23,0	Spur	60 J., Dyspnoe. Cyanose. Ziemlich groß. Oedeme. Harn $\frac{750}{1020}$.
3	3,7	0.053	22,98	½-1‰	52 J., Dyspno seit langem Harn $\frac{750\text{-}600\text{-}470\text{-}800\text{-}200}{1021\text{-}1020. \quad 1023}$ Oedeme der Beine und Sacr.
4	4,3	0,057	26,68	0	40 J., Bronchitis. Starke Cyanose. Harn $\frac{1500}{1016}$.
5	3,875	0,057	23,9	0	42 J., 4 Jahre krank. Starke Cyanose Dyspnoe. Harn $\frac{1100}{1020}$.
6	3,7128	—	23,25	½%	52 J., Dyspnoe. Sehr starke Cyanose. Oedeme der Beine. Harn $\frac{650}{1021}$.
7	3.2536	0,063	20,34	5‰	Nephritis. Oedeme. Insuf. mitral. relat. Dyspnoe. Cyanose.
8	4,032	0,0563	24,61	Spur	33 J., enorme Oedeme der Beine und des Rumpfes. Dyspnoe. Harn $\frac{210}{1025}$.
9	4,5249	0,039	26,135	Spur	50 J., beträchtliche Cyanose. Geringe Oedeme.
10	3,752	0.046	23,231	—	Cyanosis. Vitium cordis. Emphyseme pulm.
11	3,914	--	23,98	Spur	45 J., bedeutende Cyanose und Dyspnoe. Oedeme.
	Durchschnittlich				
	3,807	0,0542	23,494		

Aus den angeführten Ziffern ersehen wir, daß erstens die Trockensubstanz im Blute Emphysemkranker zunimmt: in 9 von 11 Fällen sind die Zahlen für die Trockensubstanz höher als in der Norm; zweitens, daß die Menge des Gesamt-N ebenfalls zunimmt, ebenso der Rest-N. Diese so eindeutigen Resultate (in 9 Fällen auf 10; Fall Nr. 7 gehört eher der Nephritis als dem Emphysem an) verdienen eine besondere Aufmerksamkeit und wir müssen uns bei ihnen etwas länger aufhalten. Ich halte es für zweckmäßig, im Zusammenhange mit den angeführten Emphysemfällen noch die Blutuntersuchungen in 3 verwandten Fällen anzuführen.

1. Stenosis laryngis. 21 J. Alkoholismus. Laryngitis acutissima. Harn eiweißfrei.

Gesamt-N	Trockensubstanz
3,668%	23,38%.

2. Intoxicatio CO.

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
3,528%	0,064%	22,9%.

3. Vitium cordis. (Insuff. mitralis. Im Harne Spuren von Eiweiß, welche mit der Besserung verschwunden sind. Leber sehr groß und schmerzhaft. Oedeme.)

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
2,868%	0,052%	18,38%.

Aus der Zusammenstellung des 3. Falles (Insuff. mitr.) — sehr beträchtliche Zirkulationsstörungen, den Zirkulationsstörungen bei Emphysem sehr ähnlich — mit den Fällen der Tabelle V müssen wir schließen, daß die Zirkulationsstörung allein nicht ausreicht, um die Zunahme der Trockensubstanz und des Gesamt-N im Blute hervorzurufen. Verschiedene Autoren haben bei durch Klappenfehlern hervorgerufenen Stauungszuständen eine Zunahme der Trockensubstanz im Blute neben einem Anwachsen der Zahl roter Blutkörperchen beobachtet (v. Bamberger, Über die Anwendbarkeit der Oertelschen Heilmethode usw., Wiener klin. Wochenschr. 1888 Nr. 1; Lichtheim, Die chronischen Herzmuskelerkrankungen. Verh. d. VII. Kongr. f. innere Med. 1888; Naunyn, zitiert nach Grawitz, F. Penzoldt und Tönnissen,

in „Einiges über Blutkörperchenzählungen in Krankheiten“, Berl. klin. Wochenschr. 1881, 457 usw.). Dagegen behaupteten andere Autoren mit Oertel an der Spitze, daß bei allen Zirkulationsstörungen eine Blutverwässerung hervortrete. So bestimmten Stintzing und Gumprecht (Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1894, S. 53, 465) den Hämoglobingehalt des Blutes nach Gowers und die Trockensubstanz nach ihrer Methode und sind zu dem Schlusse gelangt, daß bei Kranken mit Kompensationsstörungen infolge von Klappenfehlern in der Regel eine Hydrämie vorkomme, und zwar nicht auf dem Wege der Abnahme der Zahl roter Körperchen, sondern der Erweiterung des ganzen Blutgefäßsystems zufolge. Wir hätten hier mit einem Volumen sanguinis auctum oder eher einer Plethora serosa zu tun. Aus dem Angeführten sehen wir, daß bei Kompensationsstörungen bei Klappenfehlern verschiedene Autoren geradezu sich widersprechende Ergebnisse über die Blutdichtigkeit erhalten haben. Daraus können wir schließen, daß die Sache sich wahrscheinlich verschiedenartig, abhängig von besonderen, bis jetzt nicht genügend gewürdigten Einflüssen verhält, und außerdem noch, daß die Kompensationsstörung allein keineswegs imstande ist, die Zunahme der Trockensubstanz und des Gesamt-N im Blute Emphysemkranker zu erklären. Wenn wir weiter die oben angeführten Fälle von Atemnot infolge von Kehlkopfstriktur und CO-Vergiftung berücksichtigen, so werden wir finden, daß auch in diesen beiden Fällen die Blutzusammensetzung, was die Trockensubstanz betrifft, an Emphysemkranke erinnert. Meine Ergebnisse für die CO-Vergiftung stehen übrigens in der Literatur nicht vereinzelt. So hat Limbeck (a. a. O. S. 234) bei mit Leuchtgas (bezw. CO) vergifteten Kranken eine Polycythaemie mit Oligoplasmie gefunden. Münzer und Palma (nach Limbeck) haben dasselbe gefunden. Aus der Zusammenstellung dieser zwei Fälle (1 und 2) mit den Fällen von Lungenemphysem scheint hervorzugehen, daß bei dem Lungenemphysem nicht die Kompensationsstörung, sondern die Respirationsstörung die wahrscheinliche Ursache der Bluteindickung, das heißt der

Zunahme der Trockensubstanz und des Gesamt-N, darstellt. Besonders lehrreich ist in dieser Hinsicht der Fall von Kehlkopfstriktur bei einem 21jährigen Kranken, der gar keine Symptome von Lungenemphysem verriet, und trotzdem finden wir bei ihm, wie oben angeführt, eine Zunahme der Trockensubstanz. Die Respirationsstörung, d. h. die Atemnot, ist folglich die Ursache der Bluteindickung oder, was auf dasselbe herauskommt, der Zunahme der Zahl roter Körperchen und des Hämoglobins in einer Volumeinheit. Dieser Umstand stellt ohne Zweifel eine Schutzeinrichtung des Organismus der verminderten Sauerstoffzufuhr aus der Luft, d. h. dem gesteigerten Sauerstoffbedarfe gegenüber. Es ist namentlich bekannt, daß von der bei der Respiration in die Lungen eingeführten Luft nur 4,782% Vol. Sauerstoff in den Lungen vom Hämoglobin gebunden und für die innere Gewebsrespiration in Anspruch genommen werden (Landois Lehrbuch der Physiologie IX 1896 S. 238). Der übrige Sauerstoff wird aus den Lungen mit der ausgeatmeten Luft ausgestoßen. Man kann also caeteris paribus annehmen, daß, je mehr rote Blutkörperchen (ev. Hämoglobin) in der Volumeinheit vorhanden sind, desto mehr Sauerstoff sich mit dem Hämoglobin in den Lungen verbinden wird und desto besser die in der atmosphärischen Luft enthaltene Sauerstoffmenge ausgenützt werden wird. In den dyspnoischen Zuständen ist also der Organismus bestrebt durch Vermehrung des Hämoglobins bezw. der roten Blutkörperchen in der Volumeinheit des Blutes den Vorgang der Sauerstoffbindung in den Lungen zu steigern. Außerdem nimmt bei Lungenemphysem nicht die ganze Lunge Anteil bei der Atmung: die Atmungsoberfläche ist quantitativ verkleinert; die Grenzen und Scheidewände zwischen den Lungenalveolen verschwinden, die Alveolen schmelzen zusammen, die Kapillaren in den Alveolenwänden obliterieren. Man muß also voraussetzen, daß in dem Maße, als die den Sauerstoff bindende Respirationsoberfläche in den Lungen sich verkleinert, in dem Blute die Zahl der Sauerstoff bindenden Elemente zunimmt, so daß diese verkleinerte, die Lungen durchströmende Blutmasse noch eine für die Bedürfnisse des Organismus genügende Sauerstoffmenge zu binden imstande wäre. Das kann nur auf dem Wege der Zunahme

der sauerstoffbindenden Elemente des Blutes, d. h. des Hämoglobins bezw. der roten Blutkörperchen zustande kommen. Demzufolge müssen wir die Zunahme von Hämoglobin, d. h. von roten Körperchen (Gesamt-N und Trockensubstanz) im Blute dyspnoischer Kranker als eine kompensatorische Erscheinung betrachten, welche die Mängel des Organismus auszugleichen bestrebt ist. Das ist der Zweck der Erscheinung. Wie ist sein Mechanismus? Auf die Frage kann ich keine Antwort geben. Reizt die gesteigerte CO_2-Menge im Blute der besprochenen Kranken bezw. die verminderte Arterialisation ihres Blutes die blutbildenden Organe und regt diese zur gesteigerten Produktion an, oder ist die Zunahme der roten Blutkörperchen im Blute Folge einer Verminderung des Zerfalls — diese Fragen muß ich hier unentschieden lassen. Für eine analoge Erscheinung betrache ich die Zunahme der roten Blutkörperchen in der Volumeinheit bei Leuten auf den Höhen. Hier ist es ebenfalls wie bei Leuten mit Lungenemphysem, daran gelegen, die bei dem Respirationsakte in die Lungen eingeführte Sauerstoffmenge möglichst auszunützen. Und diese möglichst ausgiebige Ausnützung ist in der Tat nur dann möglich, wenn die Menge der sauerstoffbindenden Elemente im Blute zunimmt.

Wir müssen also die Erscheinung der Bluteindickung bezw. die Zunahme der Trockensubstanz und des Gesamt-N bei Kranken mit Lungenemphysem als einen sui generis Kompensationsvorgang betrachten, welcher bestrebt ist, die Störung des Gaswechsels bei dyspnoischen Zuständen auszugleichen. Was den Rest-N im Blute Emphysemkranker betrifft, so ist seine Menge in der Regel gesteigert. Sie beträgt durchschnittlich 0,054%, am häufigsten schwankt sie zwischen 0,056—0,057%. Es ist zu bemerken, daß schon v. Jaksch, welcher im normalen Blute gar keine Harnsäure konstatieren konnte, bei dyspnoischen Zuständen geringe Mengen von Alloxurkörpern vorfand, was er Oxydationsstörungen zuschrieb (a. a. O.). Heutzutage können wir die Erklärung von Jaksch nicht annehmen, die Tatsache bleibt aber bestehen, und es ist sicher, daß ein Teil des Rest-N in der angeführten Zahl 0,054% auf die Alloxurkörper fallen kann. Wenn wir außerdem berücksichtigen, daß die Kranken der erwähnten Kategorie stark mit den

Respirationsmuskeln arbeiten und daß bei ihnen die Ausscheidung des Stickstoffs durch die Nieren nicht immer ausreichend und gleichmäßig ist (vergl. von Noorden, Lehrb. der Pathologie des Stoffwechsels, 1893 S. 325—326), werden wir uns schon leicht erklären können, warum bei ihnen die Menge des Rest-N im Blute gesteigert ist.

k) In der Blutzusammensetzung Kranker mit Nierenentzündung haben die Forscher seit langem verschiedene mehr oder minder tiefgreifende Veränderungen festgestellt. Schon die morphologischen Veränderungen des Blutes sind so deutlich, daß sie die chemische Zusammensetzung des Blutes Nierenkranker voraussehen ließ. So hat Laache bei chronischen Nierenentzündungen eine Abnahme der roten Blutkörperchen in 1 cmm um 19% festgestellt. Noch stärker nahm die Zahl der roten Blutkörperchen in Urämiefällen ab. Dasselbe fanden Lappert, Biernacki und viele andere (vergl. zu dieser Frage die Arbeit von W. Brunner, Untersuchungen über das Verhalten des Wassers und alkalischer Metalle im Blute Nierenkranker. Pam. Tow. Lek. Warsz. B. 92, IV, 1892). Entsprechend der Abnahme der roten Blutkörperchen im 1 cmm haben die Forscher eine Zunahme des Wassers und Abnahme des Eiweißgehaltes im Blute festgestellt. So haben schon Becquerel und Rodier (zitiert nach Brunner) eine bedeutende Abnahme des Eiweißgehaltes im Blute Nierenkranker festgestellt. C. Schmidt (ibid.) hat in 3 Fällen von Nierenentzündung nur 17,97%, 15,06% und 15,79% Trockensubstanz gefunden. Andere neuere Autoren, wie Peiper, Hammerschlag und andere (ibid.), haben in Fällen von Nierenentzündung ein Fallen des spezifischen Gewichtes des Blutes festgestellt. Brunner (a. a. O.) hat in 32 Fällen nur einmal normale Ziffern für feste Bestandteile des Blutes erhalten, in 2 Fällen hat er eine unbedeutende Blutverwässerung (20,04%, 20,7% anstatt der von ihm angenommenen Norm 21,5—22,5%) beobachtet, in den übrigen Fällen (einen, welcher mit beträchtlichem Lungenemphysem kompliziert war, ausgeschlossen) hat er Zahlen unterhalb 20% erhalten, am häufigsten zwischen 17—19% und einige Male 13—15%. Brunner äußert sich auch (a. a. O.): „die Blutverwässerung finden wir in der Regel

bei Nierenentzündungen“ (S. 23), wobei er dies als eine Folge der Verwässerung des Serums betrachtet. Weiter behauptet Brunner: „bei bedeutenden Oedemen ist die Blutverwässerung keineswegs immer sehr beträchtlich“. Die höchsten Grade der Blutverwässerung hat Brunner bei Urämie beobachtet, unabhängig von dem Vorhandensein oder Fehlen der Oedeme und unabhängig von ihrem Grade.

Was den Rest-N, welchen wir hier mit Strauss ganz als „Retentions-N“ betrachten können, betrifft, so hat Strauss (a. a. O. 23, 24) in allen Fällen von Nierenentzündung seine Zunahme im Blute festgestellt. Namentlich:

I. Nephritis interstitialis chronica (28 Fälle); durchschnittlich 82,2 mg, Maximum 116 mg, Minimum 52 mg (in 100 ccm Serum). Bei Urämie (19 Fälle); durchschnittlich 129,7 mg, Maximum 266 mg, Minimum 68 mg (in 100 ccm Serum).

II. Nephritis parenchymatosa chronica (10 Fälle); durchschnittlich 39,7 mg, Maximum 152 mg, Minimum 25 mg. Bei Urämie (4 Fälle); durchschnittlich 62,3 mg, Maximum 80,0 mg, Minimum 36,0 mg (in 100 ccm Serum).

III. Übergangsformen (5 Fälle); durchschnittlich 115 mg, Maximum 141,0 mg. Minimum 90,0 mg. Bei Urämie durchschnittlich 120 mg, Maximum 141 mg, Minimum 90 mg (in 100 ccm Serum).

Aus den angeführten Zahlen zieht Strauss den Schluß, daß die bei allen Formen von Nierenentzündung vorhandene Steigerung des Gehaltes an Rest-N im Blute bei Urämie noch mehr zunimmt, insbesondere, wie aus der angeführten Zusammenstellung ersichtlich, bei der interstitiellen und gemischten Form der Entzündung.

Wir gehen zur Prüfung eigener Ergebnisse über.

Tab. VIA.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Anmerkungen
1	3,0576	0,0865	19,97	Nephritis acuta. Urämie. 18 J. Große Oedeme. Ascites. Hydrothorax. Eiweiß im Harne 8 bis 9‰. Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Anmerkungen
2	3,0048	0,081	19,57	Nephritis acuta. Urämie. 18 J. Im Harne 4‰ Eiweiß. Sp. Gew. 1014. Oedeme.
3	3,2928	0,0474	20,16	Nephritis acuta. 32 J. Krank seit 3—4 Wochen. Sehr geringe Oedeme. Allgemeinzustand sehr gut. Im Harne 3,5‰ Eiweiß. Harn $\frac{1000}{1015}$ Nach 2 Wochen als gesund entlassen: Harn $\frac{1500}{1015}$ Spur von Eiweiß.
4	3,696	0,080	22,252	Nephritis acuta. Eiweiß 6 bis 8‰. Transsudate. Sp. Gewicht des Blutes 1061.
5	2,2	0,336!	14,56	Nephritis interstitialis chronica. Urämie. St. gravis. Oedeme nicht vorhanden. Harn $\frac{3,5—4,5 \text{ Liter}}{1002—1006}$; Eiweiß 1 bis 2‰.
6	3,855	0,069	22,59?	Nephritis interstitialis chronica. Harn $\frac{1—2 \text{ Liter}}{1008—1011}$; Spuren von Eiweiß. Es sind Urämieanfälle vorgekommen. Jetzt Allgemeinzustand gut. Tonometer von Gärtner: 23.
7	2,5144	0,084	16,89	Nephritis interstitialis chronica. Uraemia laevis. Harn $\frac{2—3,5 \text{ Liter}}{1006}$; Eiweiß 6‰. Oedeme nicht vorhanden.
8	2,9	0,090	18,0	Nephritis interstitialis chronica. Harn $\frac{2—3 \text{ Liter}}{1010—1016}$; Eiweiß 3 bis 3,5‰. Oedeme. Uraemia laevis. P. 48—54 in 1', Tonometerdruck 22—23.
9	2,54	0,183	16,1	Nephritis parenchymatosa chronica. 28 J. Coma uraemicum. Seit 9 Wochen enorme Oedeme. Die Haut papierweiß. Harn etwa 20 ccm. Albumen 2%(!) P. 64. Fere agonisans.
10	2,548	0,103	16,1	Nephritis parench. chron. Harn $\frac{1100—1750}{1018—1014}$. Albumen 9 bis

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trocken-substanz Gew. %	Anmerkungen
				10%. Große Oedeme. Transsudate. Puls 78. Tonometerdruck 17.
11	3,45	0,036	21,5	Nephritis mixta. Arteriosclerosis. Angina pectoris. Dyspnoe. Manchmal Anfälle von Cheque-Stokesschem Atem. Leichte Oedeme an den Beinen. Harn $\frac{1200-2400}{1012-1009}$. Eiweiß 1¼ bis 7%.
12	3,9928	0,0672	23,69	Arteriosclerosis incipiens. Nephritis interstitialis chronica incipiens. 22 J. Abusus in Baccho et Venere; Nicotismus, an der Herzspitze, systolisches Geräusch, an der Aorta II Ton klingend. Oedeme nicht vorhanden. Harn $\frac{1000}{1025}$. Eiweiß ½%. Im Niederschlage: hyaline Zylinder und Leukocyten.
13	3,494	0.070	21,5	Status epileptiformis. Psychosis (Uraemia?). Harn 1015 sp. Gew. Wenig Eiweiß. Nephritis acuta.
14	3,024	0,0896	19,0	Ren. amyloideum. 36 J. Starke Oedeme. Harn $\frac{2000}{1015}$; Eiweiß 9%.
15	2,97	0,052	18,67	Osteomyelitis chr. utriusque tibiae. 18 J. Degeneratio amyloidea renum., hepatis, lienis. Harn $\frac{1200-2000}{1014-1008}$; Albumen 5 bis 9%.

(Siehe Tab. VI B.)

Die obigen Zusammenstellungen führen uns zu sehr interessanten und für die Pathogenese der Urämie wichtigen Schlüssen. Wir werden vorerst unsere Aufmerksamkeit auf die Fälle akuter Nierenentzündung (Nr. 1, 2, 3, 4 der Tabelle VI A) richten. Hier beträgt die Durchschnittszahl für

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
3,2528%	0,0737%	20,488%.

Tab. VIB.

Zusammenstellung der Urämiefälle aus der oben angeführten Tab. VI A.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Anmerkungen
1	3,0576	0,0865	19,97	Nr. 1 der Tab. VI A Nephritis acuta
2	3,0048	0,081	19,57	Nr. 2 der Tab. VI A Nephritis acuta
3	3,494	0,070	21,5	Nr. 3 der Tab. VI A Nephritis acuta
4	2,2	0,336!	14,5	Nr. 5 der Tab. VI A Nephritis interstitialis chronica
5	2,5144	0,084	16,89	Nr. 7 der Tab. VI A Nephritis interstitialis chronica
6	2,9	0,09	18,0	Nr. 8 der Tab. VI A Nephritis interstitialis chronica
7	2,54	0,183	16,1	Nr. 9 der Tab. VI A. Nephritis parenchymatosa chronica.

Als normale Zahlen nehme ich, wie ich schon oben bemerkt habe, folgende an:

3,5183% 0,0469% 21,23%.

Wenn wir diese Ziffern zusammenstellen, so ergibt sich, daß wir in der Mehrzahl der Fälle akuter Nierenentzündung mit einer Blutverwässerung geringen Grades zu tun haben, welche immer von einer beträchtlichen Zunahme des Rest-N begleitet ist. In manchen Fällen sehen wir fast normale Zahlen (Nr. 4 der Tab. VIA) für den Gesamt-N und die Trockensubstanz, und die Störung der sekretorischen Funktion der Nieren äußert sich im Blute nur durch die Zunahme des Rest-N. In anderen Fällen ist die Blutverwässerung nur leicht angedeutet (Nr. 3 der Tab. VIA) und der Rest-N überschreitet kaum die normalen Zahlen. Dies sind Fälle von gutartiger Nierenentzündung, wo der Prozeß nicht die ganzen Nieren einnimmt oder sich durch leichte, rasch vorübergehende Albuminurie äußert und keine tiefen Störungen der sekretorischen Nierenfunktion verursacht. Als Prototyp solcher Fälle kann man die sog. Albuminurien bei manchen akuten Infektionskrankheiten betrachten, bei denen wir gewöhnlich von einer „Nierenreizung" sprechen, wobei man jedenfalls unter diesem Namen die leichtesten Fälle akuter Nierenentzündung versteht. Ich bemerke an dieser Stelle, daß, wie aus der Tab. VIB ersichtlich, bei akuter Nierenentzündung sich Urämieanfälle mit verhältnismäßig geringfügiger Blutverwässerung und Eiweißverarmung und mit

viel geringeren Mengen von Rest-N, als dies gewöhnlich bei Urämieanfällen anderer Nierenentzündungen der Fall ist, einstellen können.

Wenn wir jetzt zu der chronischen interstitiellen Nierenentzündung übergehen, werden wir hier eine auffallende Blutverwässerung und Abnahme des Gesamt-N (d. h. des Eiweißes) wahrnehmen. In der großen Mehrzahl der Fälle finden wir im Einklange mit den Ergebnissen von W. Brunner (a. a. O.) auffallend kleine Ziffern für den Gesamt-N (2,2 Vol. % bis bis 2,9 Vol. %) und die Trockensubstanz (14,5 Gew. % bis 18 Gew. %). Dafür erreichen die Ziffern für den Rest-N verhältnismäßig enorme Höhen (0,336 Vol. %). Die Urämie verläuft hier mit einer beträchtlichen Blutverwässerung und einer beträchtlichen Zunahme des Rest-N; diese Zunahme ist so groß, daß wir bei keinem krankhaften Zustande ähnliche Ziffern finden (die Durchschnittszahl aus den Fällen 4, 5, 6 der Tab. VIB = 0,17 Vol. %). Bei den chronischen parenchymatösen Nierenentzündungen finden wir ähnliche Daten. Mit dem Momente aber, wo die Nierenstörung im Krankheitsbilde zurücktritt und die Zirkulationsstörung sich in den Vordergrund drängt, nimmt die Menge des Gesamt-N und der Trockensubstanz zu und die Menge des Rest-N bleibt etwas gesteigert oder normal oder sogar etwas niedriger als in der Norm. In dieser Hinsicht ist der Fall Nr. 12 (Tab. VIA) besonders lehrreich, welcher sich durch seine Blutzusammensetzung den früher besprochenen dyspnoischen Zuständen nähert. Hierher gehören ebenfalls die Fälle 6 und 11 der Tab. VIA, bei welchen wir Ziffern finden, die sich beträchtlich von den für andere Fälle derselben Kategorie in der Tab. VIA nebenbei angeführten Zahlen unterscheiden.

Wenn wir den Gehalt an Rest-N im Blute Nierenkranker als Maß für die Störung der sekretorischen Nierenfunktion, d. h. als Maß für die Verunreinigung des Blutes durch niedrigere Produkte des Stickstoffwechsels des Organismus annehmen, so werden wir finden, daß bei Kranken mit Nephritis acuta eine viel geringere „Verunreinigung“ des Blutes zur Hervorrufung eines urämischen Anfalles ausreicht, als bei Kranken mit chronischer Nieren-

entzündung. Besonders auffallend ist in dieser Hinsicht die Zusammenstellung dreier Fälle aus der Tab. VIA: Nr. 1 und 2 mit Nr. 10.

	Rest-N	Gesamt-N	Trockensubstanz	
1.	0,0865 %	3,057 %	19,97 %	Nephritis acuta.
2.	0,081 %	3,0048 %	19,57 %	Urämie.
3,	0,103 %	2,548 %	16,1 %	Nephritis chron. ohne Urämie.

Diese Zusammenstellung lehrt, daß der Organismus chronischer Nierenkranker sich gewissermaßen anpaßt und bedeutend höhere Grade urämischer Vergiftung zu tolerieren vermag, als jene, welche bei akuter Nephritis schon unzweideutig als Urämie auftreten. Wir haben hier mit einem sui generis „Mitrydatismus" gegen Autointoxikation, wie man die Urämie ja auffassen muß, zu tun. Diese Daten bestätigen meine Vermutungen, welche ich zu derselben Frage an anderer Stelle ausgesprochen habe, namentlich, daß die Urämie bei chronischen Nierenentzündungen viel seltener als bei akuten hervortrete, denn „der Organismus paßt sich an diese neuen, allmählich schlimmer werdenden Bedingungen an" (siehe meine Arbeit: Zur Frage von dem Stoffwechsel bei chronischen Nierenentzündungen, Ztschr. f. klin. Med. 1902). Es kommt zwar manchmal auch bei chronischen Nierenentzündungen Urämie mit verhältnismäßig niedrigen Zahlen für Rest-N vor (Fall Nr. 7 Tab. VIA), das gehört aber zweifellos zu den Seltenheiten und die urämische Intoxikation ist hier leichten Grades. Bei dieser Gelegenheit will ich noch auf einen Umstand aufmerksam machen, welcher auf die Pathogenese der Urämie etwas Licht wirft. Wenn wir nämlich die Zahlen für Urämie bei Nierenentzündungen mit den Zahlen für die fibrinöse Lungenentzündung vergleichen werden, so werden wir eine auffallende Analogie in dem Gehalte des Blutes an Trockensubstanz, an Gesamt-N und sogar, was das wichtigste ist, an Rest-N bei diesen beiden so verschiedenen Krankheitszuständen finden.

Namentlich:

Pneumonia crouposa (Tab. II).

	Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
Nr. 1a	2,72 %	0,209 %	16,7 %
Nr. 2a	3,186 %	0,123 %	19,27 %

Nephritides (Tab. VIA).

	Gesamt-N	Rest-N	Trockensubst.	
Nr. 1	3,0576 %	0,0865 %	19,97 %	Urämie.
Nr. 2	3,0048 %	0,081 %	19,57 %	
Nr. 7	2,5144 %	0,084 %	16,89 %	

Bei dieser Zusammenstellung drängt sich von selbst eine ganz berechtigte Frage auf: warum tritt bei Lungenentzündung keine Urämie auf, trotz der Blutverwässerung und Verarmung an Eiweiß und trotz beträchtlicher Steigerung des Rest-N über die Zahlen für Nierenentzündung? Bei der heutzutage fast völlig dunklen Pathogenese der Urämie ist es unmöglich, diese Frage zu beantworten. Man kann nur schließen, daß weder die Verwässerung des Blutes noch seine Verarmung an Eiweiß, obwohl sie so konstant bei der Urämie vorkommen, doch kein hervorrufendes oder mitwirkendes Moment bei ihr bilden. Dasselbe sollte man von der Gesamtheit derjenigen Bestandteile meinen, welche wir mit dem Namen Rest-N benennen. Entweder ist also der Rest-N des urämischen Blutes dem Rest-N des Blutes bei Lungenentzündung qualitativ nicht gleichwertig oder die Urämie ist nicht ausschließlich eine Autointoxikation mit den Stickstoffbestandteilen des Harnes. Der Organismus reagiert im allgemeinen mit Urämie auf das Vorhandensein derjenigen Elemente, welche normal mit dem Harne ausgeschieden werden sollen. Wenn wir uns vorstellen, daß der Name Rest-N die Gesamtheit der Elemente $a + b + x + y$ umfaßt, oder daß im Blute

$$(a + b) + (x + y) = \text{Rest-N},$$

so ist es erlaubt zu vermuten, daß bei Urämie der Teil $(a + b)$ des Rest-N vorwiegend zugenommen hat, bei Lungenentzündung dagegen $x + y$ (nicht giftig oder weniger giftig wie $a + b$). Vielleicht gehören zu dem Teil $x + y$ die Alloxurkörper, die, wie Jaksch festgestellt hat, im Blute bei Lungenentzündung vermehrt sind. Jedenfalls müssen wir aus den angeführten Bemerkungen diesen schon vielfach ausgesprochenen Schluß ziehen, daß in der Reihe der giftigen, durch den Harn nicht ausgeschiedenen Stoffe, welche die urämische Intoxikation des Organismus hervorrufen, die der Eiweißreihe nicht angehörigen N.-Substanzen allein keine prinzipielle Rolle zu spielen scheinen.

Bildung keine einfache „Exsudation“, d. h. Durchsickerung von Serum sein, sondern er schafft ein sui generis wässerig-eiweißhaltiges Sekret aus dem Blute, ein Sekret, bei dessen Bildung sich die endothelialen Zellen keineswegs passiv verhalten können. Der „Exsudations“vorgang ist ein aktiver Vorgang von seiten der Pleuraendothelien, ein Vorgang, der mit dem Blute nur mittelbar als mit dem Substrate, aus welchem die endothelialen Zellen das Material zur Exsudatbildung schöpfen, verbunden ist. Stellen wir uns vor, daß unter dem Einflusse einer Infektion, welche die Pleurazellen zu vernichten droht, die letzteren ihre Widerstandsfähigkeit zu steigern genötigt sind, um sich im Kampfe mit dem infektiösen Agens (der Toxine) zu erhalten. Durch eine beträchtliche Steigerung der Zufuhr von Nährstoffen aus dem Serum wächst der Stoffwechsel in den Zellen quantitativ an: einen Teil des Eiweißes verarbeiten diese energisch zur Erhaltung seiner Existenz in statu quo, zur Deckung der Verluste, welche durch die Toxinwirkung gesteigert waren. Der beim Durchtritte durch das Zellenprotoplasma nicht verbrauchte Rest wird aus diesem Protoplasma als unnötiger und ausgenützter Teil der Nährstoffe, als Abfälle ausgeschieden. Dieser Rest wird das Exsudat bilden. Im Sinne dieser Hypothese, welche ich hier mit aller Zurückhaltung ausspreche, wäre der Vorgang der Exsudatbildung nur eine Ausbildung der dem Organismus eigenen Ernährungsprozesse der Zellen, er wäre etwas, was normalerweise im Organismus existiert und nur gesteigert wurde. Es würde sich so vorstellen, daß infolge von beträchtlicher Steigerung der Ansprüche zu den Endothelzellen viel reichlicheres Ernährungsmaterial (Serum) zufließt: einen Teil davon „verzehren“ die Zellen, den Rest scheiden sie aus; das Exsudat wäre also Serum ohne das durch die Zellen verbrauchte Eiweiß und der Vorgang der Exsudatbildung selbst wäre eine normale, nur quantitativ bedeutend gesteigerte Funktion des Protoplasma, welche darin bestehen würde, daß dieses dasjenige ausscheidet, was für Ernährungszwecke der Zellen schon ausgenützt wurde.

In einem Falle von Pleuritis zweifellos rheumatischen Ursprungs (bei einem Kranken mit akutem Gelenkrheumatismus)

habe ich gefunden: Gesamt-N = 0,688%, Rest-N = 0,0262%. Δ dieses Exsudates war etwas höher als Δ tuberkulöser Exsudate, sie betrug = 0,54°.

2. Tuberkulöse Peritoneumexsudate.

Tab. VIII.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Δ	Anmerkungen
1	0,9576	0,0177	6,93	0,52	
2	0,8428	0,0252	6,52	0,52	Derselbe Kranke wie Nr. 5 der Tab. II.
3	0,4732	0,02996	3,95	0,53	Sp. Gew. 1013. Im Niederschlage vorwiegend Lymphocyten.
Durchschnittlich	0,7578	0,0243	5,8	0,523	

Wenn wir diese Durchschnittszahlen mit denjenigen für das Serum zusammenstellen, so ergibt sich:

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz	
1,36%	0,046%	9,61%	Serum
0,7578%	0,0243%	5,8%	Exsudat.

Hier sehen wir ebenfalls beim Vergleiche mit dem Serum, daß sich das Exsudat von diesem durch seinen beträchtlichen Wasserreichtum unterscheidet; sowohl für den Gesamt-N wie für die Trockensubstanz verhalten sich die Zahlen für Serum und Exsudat, wie 1,7 : 1, d. h. 10 Vol. Serum geben 17 Vol. Exsudat. Bei der Zusammenstellung der Durchschnittszahlen für Pleura und Peritoneum (bei demselben tuberkulösen Prozesse) ergibt sich:

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz	Δ	
0,864%	0,0251%	6,29%	0,523	Pleura
0,7578%	0,0243%	5,8%	0,523	Peritoneum.

Es geht daraus hervor, daß das peritoneale Exsudat stärker verwässertes, d. h. eiweißärmeres Serum ist, als das Pleuraexsudat. Dies bezieht sich wahrscheinlich nur auf das Eiweiß, denn 1. der Unterschied in den nicht der Eiweißreihe angehörigen N-Stoffen ist sehr klein (0,0008% Vol.); 2. die Gefrierpunkterniedrigung ist für beide Arten der Exsudate gleich

$\Delta = 0,523$. Wenn wir weiter die Exsudate aus der Pleura und dem Peritoneum desselben Kranken zusammenstellen

	Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz	Δ	
Pleura	0,9044 %	0,03144 %	6,58 %	0,50	Tab. VII
Peritoneum	0,8428 %	0,0252 %	6,52 %	0,52	Tab. VIII

so ergibt sich, daß sie sich von einander sehr wenig unterscheiden.

3. Exsudate bei Karcinoma peritonei.

Tab. IX.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Δ	Anmerkungen
1	0,588	0,021	3,6	0,56	Karcinoma oesophagi et peritonei.
2	0.5278	0,0206	3,47	0,55	
3	0,8904	0,0319	6,59	0,53	Die Flüssigkeit enthält etwas Blut. Kar. uteri.
4	0,228	0,03304	2.095	0,53	
5	0.4886	0,03995	3,86	—	
Durchschnittlich	0,5446	0.0293	3,923	0,543°	

Aus leicht verständlichen Gründen konnte ich in derartigen Fällen keine Aderlässe ausführen und deshalb habe ich keine Anhaltspunkte zum Vergleiche mit dem Serum, denn die oben angeführten Ziffern für das Serum betreffen normale Personen. Wir können aber mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die besprochenen Kranken, als mehr oder minder kachektische Individuen, ein mehr oder minder verwässertes Blut besitzen. Und wir müssen ungeachtet der vermuteten Verwässerung des Blutes eine beträchtliche Verwässerung, d. h. Eiweißverarmung des Serums zum Zwecke der Exsudatbildung annehmen. Möglicherweise ist ein Teil des Serumeiweißes beim Durchtritte durch die Zellenschichten nach der Bauchhöhle hin von den Zellen der Neubildung zu rein produktiven Zwecken verbraucht worden, was die Ansammlung einer noch wasserreicheren Flüssigkeit als die tuberkulösen Exsudate zur Folge hatte. In den Exsudaten bei Neubildungen müssen wir immer mit einer geringeren oder größeren Blutbeimengung rechnen: dies hat gerade im Falle Nr. 3 sowohl

die Zunahme von Trockensubstanz wie von Gesamt-N verursacht. Was den Rest-N betrifft, so finden wir hier etwas höhere Ziffern als bei Exsudaten. Möglicherweise ist der Zerfall von Zellen und Befreiung von N-Substanzen und Salzen, welche früher in ihrem Protoplasma zurückgehalten waren, daran Schuld. Derselbe Umstand bringt es möglicherweise mit sich, daß die Gefrierpunkterniedrigung derartiger Exsudate etwas höher ist als bei tuberkulösen Exsudaten.

3. Die Flüssigkeiten, welche bei atrophischer Lebercirrhose erhalten wurden, haben eine sehr verschiedenartige Zusammensetzung. Der Ascites bildet sich bei der Lebercirrhose zufolge von Transsudation von Flüssigkeit aus dem Bereiche der Vena portae nach der Bauchhöhle. Vena portae sammelt bekanntlich das Blut aus den Eingeweiden durch die Vermittlung: 1. Ven. lienalis (aus den Ven. gastricae etc.); 2. Ven. gastrica superior; 3. Ven. mesenterica sup. (Ven. colicae, ileo-colicae, pancreatico-duodenalis, intestinalis) und 4. Ven. mesenterica inferior. Daraus können wir a priori schließen, daß die Zusammensetzung der Flüssigkeit bei Lebercirrhose gewissermaßen von der Zusammensetzung des Blutes in diesen Venen abhängig sein wird. Da aber das Blut dieser Venen der Vena portae dasjenige zuführt, was in den Eingeweiden resorbiert wurde, so können die Bestandteile der Flüssigkeit bei Lebercirrhose quantitative Modifikationen erleiden, abhängig von diesen oder jenen in den Eingeweiden resorbierten Nährstoffen. In der neueren Literatur finden wir eine Bestätigung dieser Annahme, namentlich in der Arbeit von Schulz und Müller (D. Arch. f. klin. Med. Bd. 76 2, 6), welche die Zusammensetzung ascitischer Flüssigkeiten bei der Lebercirrhose bei verschiedener, mehr oder minder eiweiß- resp. stickstoff- oder wasserreicher Diät untersucht haben. Die erwähnten Autoren haben bei gewöhnlicher Diät folgende Zahlen (in 100 ccm Flüssigkeit) erhalten:

Extraktiv-N (d. h. Rest-N)	0,0301 %
Eiweiß-N	0,1484 %
Zusammen N	0,179 %

Bei eiweißreicher Diät.

Extraktiv-N	0,0371 %
Gesamt-N	0,2494 %

Bei eiweißarmer Diät.

Extraktiv-N . . . . . . 0,0252 %
Gesamt-N . . . . 0,1764 %

Auf Grund dieser Zahlen gelangen die Autoren zu dem Schlusse, daß, je mehr N-Stoffe die Kranken mit Lebercirrhose verzehren, desto mehr N wir in ihrer ascitischen Flüssigkeit finden werden, und außerdem, daß, je weniger Wasser der Kranke trinkt, desto weniger Wasser wir in der Flüssigkeit auffinden werden. Ob sich dies wirklich nur auf das Wasser bezieht und ob die in den Eingeweiden aufgesaugten mineralen Salze und Kohlehydrate keine Zunahme der entsprechenden Stoffe in den Flüssigkeiten verursachen werden, darauf kann ich keine Antwort geben, ich erachte es aber für sehr gut möglich. Bei einem meiner Kranken habe ich (ganz zufällig) in der ascitischen Flüssigkeit eine die Fehlingsche Flüssigkeit reduzierende Substanz (wahrscheinlich Zucker) gefunden. Der Harn ließ auch deutliche Reaktion auf Zucker nachweisen. Der Kranke bekam eine gemischte kohlehydratreiche Kost, und hat weder früher noch später irgendwelche diabetische Symptome aufgewiesen. Ich verzeichne hier bloß diese Tatsache, ohne sie verallgemeinern zu wollen, und will hier nur noch bemerken, daß, wenn wir durch Zuckerdarreichung per os den Zuckergehalt der ascitischen Flüssigkeit bei Lebercirrhose zu steigern vermöchten, so würden wir zweifellos eine Methode zur Diagnostizierung der Lebercirrhose und zur Unterscheidung des Ascites e cirrhosi von Flüssigkeitsergüssen tuberkulösen oder karzinomatösen Ursprungs gewinnen. Meine Untersuchungen ergeben, daß die cirrhotischen Flüssigkeiten in der Tat eine sehr verschiedenartige Zusammensetzung aufweisen.

Aus der angeführten Tabelle ersehen wir, daß man mit Bezugnahme auf den Gesamt-N (resp. Eiweiß) und Trockensubstanz die cirrhotischen Flüssigkeiten in zwei Kategorien einteilen kann.

1. Flüssigkeiten, die wenig Eiweiß enthalten (1, 3, 4, 6. 7, 8, 9).

2. Flüssigkeiten, die viel Eiweiß enthalten.

Wenn wir den Einfluß der Diät, welche, wie wir gesehen haben, den Gehalt an Gesamt-N in den cirrhotischen Flüssig-

Tab. X.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Δ	Anmerkungen
1 a	0,2898	0,0294	—	—	derselbe Kranke b 12 Tage nach a.
1 b	0,2352	0,0364	—	—	
2	0,7308	0,0265	5,09	0,545	
3	0,1878	0,0219	1,76	0,53	Nach mißlungener Operatio Talmae.
4	0,1414	0.0238	1,61	0,535	36 jähr. Weib. Enorme Milz.
5 a	0,63	0,02772	4,83	0,52	Trübe Flüssigkeiten, nach 24 Stunden bilden sich kleine Gerinnsel aus Fibrin mit Blut; b 10 Tage nach a, c 7 Tage nach b.
5 b	0,47	0,01865	4,46	0,53	
5 c	0,553	0,0235	4,22	0,53	
6	0,1416	0,02912	1,51	0,565	
7 a	0,161	0,01747	1,45	0,525	
7 b	0,203	0,02654	1,89	—	Zucker in der Flüssigkeit und im Urin, b 7 Wochen nach a.
8	0,2842	0,0336	2,17	—	
9	0,1708	0,02324	1,803	0,50	Operatio Talmae. Mors. Bei der Autopsie Leber gesund gefunden; in dieser eine große Echinokukkusblase, welche auf die Vena portae drückte.

keiten verhältnismäßig schwach hebt, außer acht lassen, müssen wir nach anderen Ursachen, welche den Eiweißgehalt der besprochenen Flüssigkeiten steigern, forschen. Solche Ursachen können in einer Beimengung von Blut (wie im Falle Nr. 5) oder in der manchmal die Cirrhose begleitenden Bauchfellentzündung, „la peritonite membraneuse“ Lancereaux (siehe Maladie du foie et du pancreas, 1899, Paris, Seite 300), gelegen sein. Daß die Ursachen, welche in manchen Fällen die Ansammlung von eiweißreicherer Flüssigkeit verursachen, dauerhaft sein müssen, läßt sich daraus schließen, daß trotz wiederholter Punktionen immer wieder eine eiweißreiche Flüssigkeit sich ansammelt. So z. B. im Falle 5 enthielt die in zehnresp. siebentägigen Zwischenräumen abgelassene Flüssigkeit immer verhältnismäßig hohe Eiweißmengen. Dagegen war die Eiweißmenge in den Fällen 1 und 7 immer verhältnismäßig klein.

Gewiß stellen die Fälle mit eiweißreicher Flüssigkeit manchmal ernste diagnostische Schwierigkeiten dar, denn die Flüssigkeit unterscheidet sich nicht wesentlich von den karzinomatösen (Tab. IX) oder tuberkulösen (Tab. VIII). Es ist also schwierig, auf Grund der Ergebnisse einer oberflächlichen Untersuchung des Eiweißgehaltes einer bei Probepunktion der Bauchhöhle gewonnenen Flüssigkeit die Diagnose der Lebercirrhose zu stellen.

Dieselbe Ungleichmäßigkeit, welche die cirrhotischen Flüssigkeiten mit Bezug auf den Gesamt-N aufweisen, bezieht sich ebenfalls auf den Rest-N und die Gefrierpunkterniedrigung. Der Gehalt der cirrhotischen Flüssigkeiten an Rest-N schwankt, wie wir aus der Tabelle IX ersehen, in ziemlich weiten Grenzen — von 0,0185 bis 0,036%, wobei die Schwankungen des Rest-N bei denselben Kranken ziemlich weit sind (vergl. Nr. 1a und b, Nr. 5a, b und c, Nr. 7a und b der Tabelle IX). Ob dies nicht gänzlich von der eingeführten Nahrung abhängig ist, darauf kann ich keine Antwort geben. Die Schwankungen der Gefrierpunkterniedrigung der besprochenen Flüssigkeiten sind ebenfalls ziemlich weit: von —0,52 bis —0,565°. Hier ist die Höhe von Δ nicht von dem Gehalte an Rest-N abhängig, was wir übrigens schon bei anderen Flüssigkeiten festgestellt haben (vergl. Tab. VII, VIII, IX).

4. Als Übergang von Exsudaten zu Transsudaten muß ich hier außer den cirrhotischen Flüssigkeiten noch die chylöse Flüssigkeit anführen, welche von dem oben erwähnten Kranken Ch. (Tab. I Nr. 8) erhalten ward. Die Flüssigkeit, welche durch Punktion der Pleura erhalten war, sah der Milch ganz ähnlich aus und enthielt unter dem Mikroskope außer mit stark lichtbrennenden Körnchen beladenen weißen Blutkörperchen eine Unzahl kleinster Fettkügelchen, welche unter Einwirkung von Äther zu größeren Kugeln zusammentraten und sich durch Osmiumsäure braun färbten. Diese Flüssigkeit enthielt viel Fett und Zucker. Eine ganz ähnliche Flüssigkeit war auch in der Bauchhöhle vorhanden. Die Flüssigkeit, welche durch Punktion der Haut der unteren Extremitäten erhalten ward, war vollkommen rein.

Die Zusammensetzung der aus der Pleurahöhle erhaltenen chylösen Flüssigkeit war eine folgende:

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz
0,476 %	0,02587 %	4,31 %.

Andere Autoren haben etwas abweichende Zahlen erhalten, wie dies die unten angeführte Zusammenstellung nachweist (zit. nach St. Mutermilch, Chemische und morphologische Eigenschaften fetthaltiger Exsudate, Festschrift für Dr. T. Dunin. Warschau 1903).

Nr.	Autor	% der Trockensubstanz	% des Gesamt-N	Woher stammt die Flüssigkeit
1	St. Muttermilch	8,360	0,99	Rechte Pleurahöhle.
2	Noël Platon	4,66	0,22	Ductus thoracicus.
3	Rees	9,52	1,1	Ductus thoracicus.
4	Neumeister	—	0,59—0,88	verschiedenen Ursprungs.
5	Cybulski	—	0,64—0,8	verschiedenen Ursprungs.
6	Hoppe-Seyler	—	0,58	Bauchhöhle.
7	Haserbroeck	—	1,18	Pericardium.
8	K. Rzentkowski	4,31	0,476	Pleurahöhle.

Aus obigem ersehen wir, daß der Gehalt an Gesamt-N (resp. Eiweiß) und Trockensubstanz in den chylösen Flüssigkeiten sehr verschieden ist. Sogar die Untersuchungen an reinem Chylus aus dem Ductus thoracicus (Nr. 2 und 3) haben keine eindeutigen Resultate gegeben. Die Untersuchungen des spezifischen Gewichtes durch verschiedene Autoren haben ebenfalls sehr verschiedene Ziffern geliefert. So beträgt das spezifische Gewicht des Chylus nach Gorup-Besanez von 1012 bis 1022, nach Munk 1018—1025, nach Hammarsten 1007 bis 1043 (!). Das spezifische Gewicht der von mir untersuchten Flüssigkeit betrug 1016. Vielleicht hängen diese Unterschiede von der Ernährungsweise der entsprechenden Kranken ab; meine Ziffern nehmen eine vermittelnde Stellung ein und deshalb können sie eine Vorstellung von der Chyluszusammensetzung bei einem Kranken mit nicht stark ausgeprägten Ernährungsstörungen, d. h. von der durchschnittlichen Zusammensetzung des Chylus liefern.

Von demselben Kranken habe ich durch Punktion der elephantiatisch geschwollenen Beine eine durchsichtige, leicht gelbliche Oedemflüssigkeit erhalten. Seine Zusammensetzung war eine folgende:

	Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz	Spec. Gew.	Δ
a)	0,2058 %	0,0322 %	2,09 %	1010	0,575°
			zwei Monate später		
b)	0,203 %	0,03836 %	1,903 %	1010	0,58°.

Wenn wir annehmen werden, daß die Oedeme bei Ch. in dem Hautgewebe auf demselben Wege wie in der Pleura und Peritoneum, d. h. durch mechanische Behinderung des Lympheabflusses entstanden sind, so müssen wir die obige Flüssigkeit für die in Gewebsspalten kreisende Lymphe, d. h. für den Gewebssaft annehmen. Wie wir später beim Vergleiche mit den Transsudaten sehen werden, ist dieser viel reicher an Eiweiß und Trockensubstanz. Dafür, daß dieser Saft die Ansammlung einer unveränderlichen, physiologisch in den Gewebsspalten vorhandenen Substanz darstellt, spricht jedenfalls der Umstand, daß seine Zusammensetzung fast unveränderlich war; die zweite Analyse bezieht sich auf eine Flüssigkeit, die zwei Monate nach der ersten erhalten ward. Wenn wir den Chylus mit dem in den Gewebsspalten kreisendem Safte vergleichen:

Gesamt-N	Rest-N	Trockensubstanz	Spec. Gew.	
0,203 %	0,03836 %	1,903	1010	Saft
0,476 %	0,02586 %	4,31	1016	Chylus

so ergibt sich, daß im Chylus zweimal mehr Eiweiß enthalten ist wie im Safte, dafür aber in dem letzteren viel mehr Rest-N, als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels der Zellen, welcher aus den Gewebsspalten via Blutgefäße zu den Nieren davongetragen wird, enthalten ist. Es ist zu bemerken, daß ich in der mir zugänglichen Literatur keine Erwähnung von einem ähnlich zusammengesetzten Gewebssafte gefunden habe, meine Zahlen sind folglich die einzigen, welche diesen interessanten Gegenstand berühren.

III. Untersuchungen an Transsudaten.

1. Die Oedemflüssigkeiten habe ich gewöhnlich durch Punktion der unteren Extremitäten mit Hilfe spezieller Troikarte erhalten (Methode: vergl. Trsebitzky, Operative Behandlung der Oedeme bei Hydrops anasarca. Festschrift für T. Dunin, 1903). Ich untersuchte sie in der Regel zwei bis drei Tage

nach der Ausführung der Punktion. Ich sammelte sie in reine Gefäße, welche mit reinem destillierten Wasser und der betreffenden Oedemflüssigkeit ausgeschwenkt waren. Selbstverständlich enthielten die untersuchten Flüssigkeiten keine Spur von Blut.

Ihre Zusammensetzung war eine folgende:

Tabelle XII.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Δ	Eiweiß-N Vol. %	Anmerkungen
1	0,0784	0,035	1,8	0,56	0.0434	Dyscompensatio cordis.
2	0,084	0,028	1,03	0,59	0,056	do.
3	0,0803	0,0331	1,2	0,58	0,0472	do.
4	0,0574	0,0235	0,0509	0,52	0,0339	do.
5	0,0533	0,02906	1,06	0.54	0,0242	do.
6	0,066	0,04429	0,98	0,56	0,022	do. + Nephritis.
7	0,0784	0,059	0,96	0,54	0,0194	Nephritis.
8	0,0812	0,07	1,105	0,57	0,0112	Nephritis.

Ein flüchtiger Blick auf diese Tabelle lehrt, daß die Oedemflüssigkeit sehr wenig Gesamt-N und sehr wenig Eiweiß-N (0,0111—0,056 %) enthalten, wobei die dyskompensatorischen Oedeme verhältnismäßig reicher an Eiweiß-N und ärmer an Rest-N sind, die nephritischen dagegen umgekehrt etwas mehr Rest-N und weniger Eiweiß-N enthalten. Namentlich:

	Eiweiß-N	Rest-N
Durchschnittszahl für dyskompens. Oedeme	0,043 %	0,0296 %
„ „ nephritische „	0,015 %	0,065 %
Dyskompens. und nephritische Oedeme	0,022 %	0,044 %.

Die Unterschiede in dem Gehalte an Trockensubstanz sind nicht so bedeutend. Bei beträchtlichen Schwankungen beträgt die Trockensubstanz:

bei Dyskompensation	1,12 %
„ Nephritis	1,032 %.

Wie ich in meiner Arbeit (Gefrierpunkterniedrigung der Exsudate und Transsudate, Berl. klin. Wochenschr. 1904) festgestellt habe, ist der Gefrierpunkt der Transsudate bei Dyskompensation im allgemeinen etwas höher als bei Nierenentzündungen.

Durchschnittlich beträgt er:

Δ nephritischer Oedeme	0,583°
Δ der dyskompensatorischen Oedeme	0,548°.

Die angeführten Daten werfen etwas Licht auf die Entstehung und das Wesen der Transsudate. Bekanntlich entstehen Transsudate bei denjenigen Zuständen, bei welchen die Nieren nicht imstande sind, das Harnwasser genügend auszuscheiden. Dann wird das Gleichgewicht des Wasserkreislaufs im Organismus derartig gestört, daß der Organismus viel mehr Wasser aufnimmt, als er ausscheidet. Die Störung des normalen Verhältnisses zwischen dem eingeführten und ausgeschiedenem Wasser verursacht eine Zurückhaltung des letzteren im Organismus.

In den Nieren, d. h. in den Glomeruli. wird das Wasser. welches im Blute enthalten ist, ausgeschieden. In dem Maße als das Blut wasserärmer wird, transsudiert das außerhalb des Gefäßsystems befindliche Wasser in die Gefäße, möglicherweise infolge einer momentanen Störung des osmotischen Gleichgewichtes zwischen dem Inhalte der Kapillaren und den außerhalb des Gefäßsystems befindlichen Flüssigkeiten. So es ist wahrscheinlich der innere Mechanismus, welcher den Wassergehalt des Blutes reguliert. Wenn wir uns nun vorstellen, daß die Glomeruli infolge einer Verstopfung durch Blut oder infolge von Erweiterung (Stauung) oder atrophisch-degenerativen Störungen (Nephritis) aufgehört haben, Wasser in die Harnkanälchen abzusondern, so wird das Wasser nicht mehr nach außen geschafft und es muß sein Gehalt in den Nierenarterien und später in anderen zunehmen (d. h. caeteris paribus bei nicht gesteigerter Wasserabgabe durch die Haut, durch Stuhlgang, durch Erbrechen oder durch die Lungen). Da mit der Zunahme des Wassergehaltes des Blutes die Gesamtmasse des Blutes zunimmt, muß der Blutdruck in dem Gefäßsysteme als unmittelbare Folge Voluminis sanguinis aucti auch zunehmen.

Vielleicht ist geradezu dieses Volumen sanguinis auctum die Ursache der Herzhypertrophie bei Nierenentzündungen. Bei dyspnoischen dyskompensatorischen Zuständen ist der Gehalt an Trockensubstanz, wie wir das schon oben besprochen haben,

gesteigert. Es tritt also trotz momentaner Blutverwässerung rasch eine Ausgleichung auf, und das Blut, welches quantitativ in seiner ganzen Masse, d. h. sowohl bezüglich des flüssigen Teiles, wie besonders der roten Blutkörperchen, vermehrt ist, wird sogar dicker als normal. Bei Nierenentzündungen kommt keine kompensatorische Neubildung (e respiratione laesa möchte ich sagen) vor, und das Blut vermehrt seine Masse nur durch Zunahme der flüssigen Bestandteile. Es tritt hier eine Blutverwässerung ein.

Auf diese oder jene Weise erreicht die Zunahme der Blutmasse eine gewisse Grenze: das Gefäßsystem kann schon kein Wasser (resp. Blut) mehr fassen. Dann tritt der flüssige Inhalt des Gefäßsystems aus den Gefäßen aus und ergießt sich entweder in die Höhlen (Transsudate) oder in das Hautgewebe (Ödeme). Dank dieser Transsudationserscheinung, welche von der Vermehrung der Blutmasse zeugt, ist der Organismus vor einer Überfüllung des Gefäßsystems oberhalb der Grenzen der mechanischen Leistungsfähigkeit des Herzens und der Gefäße, welche für die Erhaltung des Lebens notwendig sind, gesichert.

Es könnte a priori scheinen, daß das Blut bei oedematösen Zuständen immer verwässert sein wird. Daß dem gar nicht immer so ist, darauf hat man schon wiederholt aufmerksam gemacht (s. Limbeck l. c.). Meine in der unten angeführten Tabelle zusammengestellten Ziffern lehren, daß bei Oedemen dyspnoisch-dyskompensatorischen Ursprungs das Blut fast immer verdickt ist und bei nephritischen Oedemen immer verwässert. (Siehe Tab. XIII.)

Demzufolge sind wir zu der Annahme berechtigt, daß bei oedematösen Zuständen durch Dyskompensation infolge der beträchtlichen, vorwiegenden Zunahme der morphologischen Bestandteile des Blutes viel weniger Wasser im Gefäßsysteme Platz finden kann und deswegen kommt es eher zu Oedemen, was man in der Tat oft in der Klinik beobachtet. Aber hier wie bei nephritischen Oedemen (und besonders bei den letzteren) transsudiert wahrscheinlich aus den Blutgefäßen nur Wasser (mit in diesem gelösten nicht eiweißhaltigen Stoffen). Die angeführten Zahlen (Tab. XII) lehren, daß in

Tabelle XIII.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trocken-substanz Gew. %	Anmerkungen
1	3,186	0,059	20,15	Geringe Oedeme
2	3,729	0,057	23,00	Starke Oedeme
3	3,7	0,053	22,98	Starke Oedeme an den Beinen und dem Kreuzbein
4	3,7128	—	23,25	Enorme Oedeme der Beine, des Kreuzbeines und Rumpfes
5	4,032	0,056	24,61	Geringe Oedeme
6	4,52	0,039	26,135	Ziemlich starke Oedeme an den Beinen
7	3,9144	—	23,98	Geringe Oedeme
	3,88	**0,052**	**24,872**	Durchschnittszahl für Dyskompensation
1	2,9	0,09	18,0	Oedeme bei Nephritis
2	2,54	0,183	15,9	
3	2,548	0,103	16,1	
4	3,0576	0,087	19,97	
	2,76	**0,116**	**17,49**	Durchschnittszahl für Nierenentzündung.

derartigen Transsudaten sehr wenig Eiweiß enthalten ist. Es ist also aus diesem Grunde sehr wahrscheinlich, daß die Transsudate in der Tat gar kein Eiweiß enthalten und daß das in ihnen vorhandene Eiweiß nur eine Beimengung ist, welche früher in der Höhle, in die das Transsudat ausgetreten ist, vorhanden war.

Mit anderen Worten, wenn es uns gelingen würde, ein Blutgefäß „in statu transsudationis“ mit einem Glasrohre zu umgeben und die Oedemflüssigkeit, so zu sagen in statu nascendi, aufzufangen, so würden wir uns überzeugen, daß so eine Flüssigkeit in statu nascendi gar kein Eiweiß enthält. Zu solchen vorerst eiweißlosen Transsudaten mengt sich dann gelöstes Eiweiß bei, welches in der Höhle beständig vorhanden ist, so wie z. B. in ein mit Methylenblau beschmutztes Rohr eingegossenes reines Wasser sich sekundär blau färbt. Denn anders ist es unmöglich, sich vorzustellen, warum die Oedemflüssigkeiten so wenig Eiweiß enthalten. Eine einfache Überlegung bestätigt diese durch Untersuchung von Oedemflüssigkeiten gewonnene Ansicht. In der Tat: Transsudate treten dann auf, wenn sich im Blute ein Überschuß von Wasser

gesammelt hat. Dies bezieht sich besonders auf Nierenentzündungen („hydrops sanguinis“), obwohl auch bei Dyskompensation im Blute ein absoluter Wasserüberschuß vorhanden ist, d. h. so viel Wasser, daß mehr in dem Gefäßsysteme keinen Platz findet (volumen totius sanguinis auctum) und nur das Übermaß der festen Bestandteile diese absolute Wasserzunahme verdeckt. Selbstverständlich kann nur dasjenige aus dem Blute austreten, was in diesem im Übermaße enthalten war. Das eiweißarme Blut Nierenkranker kann schon kein Eiweiß mehr zum Zwecke der Bildung eiweißreicher Transsudate verlieren Das Gefäßsystem dieser Kranken muß sich nur desjenigen entledigen, was es im Übermaße besitzt, d. h. des Wassers und nicht des Eiweißes, denn es besitzt des letzteren zu wenig, sowohl in Form von Serum wie in Form von roten Blutkörperchen. Der Umstand also, daß das Transsudat in statu nascendi kein Eiweiß enthält, ist nur eine biologisch sehr konsequente Folge des Wasserreichtums des Blutes (relativer Nephritis und absoluter Dyskompensation) bei ödematösen Zuständen. Außerdem wissen wir, daß normale Glomeruli kein Eiweiß durchlassen. In dem Augenblicke, wo das Endothel der Kapillaren des gesamten Körpers ihre Rolle auf sich nimmt, wäre es unlogisch, anzunehmen, daß diese das im Blutplasma gelöste Eiweiß, dessen Menge so wie so im verwässerten Blute zu klein ist, durchlassen würden.

Nicht bloß die Ergebnisse der chemischen Untersuchungen der oedematösen Flüssigkeiten, sondern auch die angeführten zwei Punkte in der logischen Beweisführung lehren uns also, daß meine Vermutung, als ob das Transsudat in statu nascendi kein Eiweiß enthalte, mehr als wahrscheinlich ist. Was enthält also außer Wasser so ein einstweilen eiweißloses Transsudat? Das ist von der Zusammensetzung des Blutes abhängig. Wir haben gesehen, daß im Blute Nierenkranker die Menge des Rest-N bedeutend gesteigert ist. Dementsprechend enthält das Transsudat bei Nephritis etwa 2½ mal so viel Rest-N als bei Dyskompensation, namentlich:

Nephritis	Dyscompensatio
Rest-N	Rest-N
0,065 %	0,0296 %.

Und außerdem lehrt die höhere Gefrierpunkterniedrigung der nephritischen Transsudate im Vergleiche mit Δ bei Dyskompensation, daß die ersteren aus dem Blutgefäßsysteme außer dem Wasser mehr Moleküle, welche an dem osmotischen Drucke des Blutes sich beteiligen, mit sich bringen als die letzteren. Das nephritische Exsudat ist also, von verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet, eine sui generis Schutzeinrichtung des Organismus zur Abwehr der Überfüllung des Gefäßsystems mit Wasser und zurückgehaltenen Stoffen und stellt vielleicht dasselbe dar, was normaler Weise ein Sekret der Glomeruli und Nierenkanälchen bildet, d. h. eine dem Harne nahestehende Flüssigkeit. Die aus den großen Körperhöhlen (Peritoneum, Pleura) erhaltenen Flüssigkeiten enthalten mehr Eiweiß, als die oben besprochenen oedematösen Flüssigkeiten. Dies hängt ohne Zweifel davon ab, daß in den Höhlen schon a priori eiweißhaltige Flüssigkeiten vorhanden sind, welche ihren Gehalt an Gesamt-N mit den Transsudaten vermischt haben.

Tabelle XIV.

Nr.	Gesamt-N Vol. %	Rest-N Vol. %	Trockensubstanz Gew. %	Δ	Anmerkungen
1a	0,163	0,054	1,6	0,55	Blut: Trockensubstanz 16,1, Ges.-N 2,548, Rest-N 0,103 (VI A). Nephritis. b. 1¼ Monate nach a. Peritoneum.
1b	0,196	0,036	1,82	0,64	
2	0,067	0,037	0,768	0,515	Große weiße Niere, Peritoneum.
3	0,266	0,053	1,56	—	Nephritis interstit. Dyscompensatio, Pleura.
4	0,364	0,063	2,55	0,60	Nephritis, Serum 0,902% Ges.-N, 0,056% R.-N. Δ des Serums 0,60. Δ des Harnes 0,76. Peritoneum.
5	0,5936	0,024	4,34	0,53	Dyscompensatio, Peritoneum.

In dieser Tabelle betrifft Fall Nr. 2 eine Frau mit Nephritis subacuta post combustioneum ohne Herzinsuffizienz. Hier wiederholt sich dasselbe, was wir bei ödematösen Flüssigkeiten gesehen haben, d. h. wir haben kaum 0,03% Eiweiß-N. In anderen Fällen ist der Gehalt an Eiweiß-N ziemlich bedeu-

tend, besonders in den Fällen reiner Dyskompensation (Nr. 5 z. B.). Auf diesen Umstand hat zweifellos die Zirkulationsstörung in der Vena portae (Cirrhosis cardiaca, Hepar muscatum) einen Einfluß.

Wenn ich alles, was ich bisher gesagt habe, zusammenfasse, so komme ich zu folgenden Schlüssen:

1. Das Blut eines gesunden Menschen enthält durchschnittlich 21,233 Gew. % Trockensubstanz, 3,5188 Vol. % Gesamt-N und 0,0469 Vol. % Rest-N.

Bei krankhaften Zuständen unterliegen diese Größen Schwankungen. So finden wir bei akuten und chronischen, fieberhaften infektiösen, sowie bei anämischen Zuständen eine Blutverwässerung. Dieselbe Blutverwässerung konstatieren wir bei Nierenentzündungen, wo sie ihr Maximum bei der Urämie, insbesondere bei chronischen Nierenentzündungen erreichen.

2. Bei typischen Fällen von fibrinöser Lungenentzündung finden wir außer der Blutverwässerung eine Zunahme des Rest-N, wahrscheinlich infolge Zerfalls des Lungenexsudates auf dem Wege der Autolyse.

3. Wir finden ebenfalls eine beträchtliche Steigerung des Gehaltes an Rest-N bei Nierenentzündungen, insbesondere bei urämischen Zuständen, welche in akuten Fällen von einer geringeren Blutverwässerung und einem geringeren Gehalte an Rest-N im Blute begleitet sind als in chronischen.

4. Symptome von Bluteindickung finden wir bei dyspnoischen Zuständen, besonders bei Lungenemphysem vor. Diese Bluteindickung tritt neben der Zunahme der Gesamtmasse des Blutes hauptsächlich auf Kosten einer kompensatorischen Zunahme der roten Blutkörperchen (oder Hämoglobin) (Trockensubstanz, Gesamt-N) auf.

5. Oedematöse Zustände nephritischen Ursprungs werden von einer Blutverwässerung begleitet: bei dyskompensatorischen Oedemen ist das Blut meist normal oder eingedickt.

6. Seröse Exsudate sind ein Produkt der Verarbeitung des Blutserums durch die Endothelien der serösen Häute.

7. Transsudate in statu nascendi stellen wahrscheinlich nur eine wässerige Lösung mineraler Salze und nicht eiweißhaltiger N-Stoffe dar. Das Eiweiß aber, welches sich in diesen befindet, ist eine sekundäre Beimengung aus den Höhlen, in welche sich die Transsudate ergießen, denn in statu nascendi sind die Transsudate eiweißlos.

XIX.
Ein Beitrag zum Studium der Mastzellen.

(Aus dem Institut Pasteur zu Paris.)

Von
Dr. Fahr.

Seit Ehrlichs klassischen Untersuchungen über die weißen Blutkörperchen sind die einzelnen Arten und Formen, in welche Ehrlich und seine Schüler die Leukocyten gegliedert haben. Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, doch harren noch viele Fragen ihrer Lösung und so ist beispielsweise die physiologische Bedeutung der basophilen Zellen noch keineswegs aufgeklärt.

Bei der fundamentalen Bedeutung, welche einzelne Arten der Leukocyten, d. h. die mononucleären Leukocyten oder besser Makrophagen (nach Metschnikoff) und die polynucleären oder besser Mikrophagen durch ihre Eigenschaft als Phagocyten zu wirken, im Kampfe des Organismus gegen die Mikroorganismen spielen liegt es nahe, sich die Frage vorzulegen, ob nicht auch die andern Arten der Leukocyten in diesem Kampfe von Bedeutung sind.

Während durch eine Arbeit von Mesnil[1]) nachgewiesen ist, daß die eosinophilen Zellen wohl imstande sind, Fremdkörper und Bakterien zu ergreifen, daß man dieselben also sehr wohl auch als Phagocyten auffassen kann, ist es noch nicht gelungen nachzuweisen, daß die basophilen Zellen gleich-

[1]) Mesnil, Contribution à l'étude de l'immunité. Annales de l'Institut Pasteur 1895.

falls diese Eigenschaft besitzen; es ist ferner noch nicht gelungen, eine Beziehung zwischen ihnen und den Vorgängen nachzuweisen, welche sich im Organismus zum Schutze desselben gegen eindringende Schädlichkeiten, wie Bakterien und Toxine, abspielen.

Im Auftrage und unter der Leitung des Herrn Professor Metschnikoff habe ich im Laufe des Sommers eine Reihe von Untersuchungen über diesen Punkt angestellt.

Ich schicke gleich voraus, daß das Ergebnis meiner Untersuchungen insofern ein negatives war, als es mir nicht gelang festzustellen, daß die Mastzellen in dem Kampfe gegen die den Organismus bedrohenden Schädlichkeiten eine aktive Rolle in dem Sinne wie die Makro- und Mikrophagen spielen; dagegen fand ich, daß sie eine Eigenschaft mit diesen Zellen teilen, welche für das Verständnis der Ursachen der Phagocytose und damit der Immunität von grundlegender Bedeutung ist, ich meine die positive Chemotaxis der Phagocyten gegenüber Mikroben und Toxinen, gegen welche der Organismus immun ist, und ihre negative Chemotaxis gegenüber solchen, welche für die betr. Spezies pathogen sind und tödlich auf dieselbe einwirken.

Für die Phagocyten ist diese Frage durch eine Reihe von Arbeiten klargestellt, und es kann an der Richtigkeit dieser Tatsache wohl kaum noch gezweifelt werden.

Der erste, der dieses Phänomen beobachtete und darüber berichtete, war Metschnikoff[1]). Er untersuchte die Organe von Kaninchen und Meerschweinchen, die er mit Milzbrandbazillen getötet hatte, und fand, daß die Phagocytose in diesem Fall nicht eintrat, obwohl die Phagocyten ihre amöboiden Bewegungen beibehalten hatten, also nicht tot waren. Wenn er ferner unter das eine Ohr eines Kaninchens eine virulente Kultur einspritzte, unter das andere ein Vaccin, so konnte er feststellen, daß die Phagocytose an dem mit virulenter Kultur behandelten Ohr zwar zustande kam, aber viel weniger deutlich war als an dem andern.

Das Auftreten der Phagocytose gegenüber der virulenten Kultur erklärt sich damit, daß in dieser Kultur auch weniger

[1]) Metschnikoff, dieses Archiv Bd. 97, 1884.

virulente Bakterien enthalten waren. Nahm er die Bakterien z. B. direkt aus der Milz eines an Milzbrand gestorbenen Tieres, so fehlte die Phagocytose.

Einige Jahre später sprach Massart[1]) auf Grund seiner Versuche den Satz aus, daß die wenig virulenten Bakterien stets in viel stärkerem Maße die Phagocyten anziehen, als die virulenten. Zur Erklärung dieser Tatsache nimmt er an, daß es spezifisch chemotaktische Substanzen gibt, die mit den toxischen nicht identisch sind.

Weiterhin hat dann Bordet[2]) die Frage in mehreren Arbeiten behandelt und das mehrfach ausgesprochene Gesetz, daß die Phagocyten zu virulenten Bazillen negative, zu nicht virulenten positive Chemotaxis besitzen, zur Evidenz bewiesen. Er stellte folgenden Versuch an: Er injicierte eine virulente Streptokokkenkultur, 3—5 Teile eines ccm, einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle und fand dabei, daß zwar zahlreiche Leukocyten angelockt werden, daß dieselben aber den Streptokokken gegenüber eine ausgesprochen negative Chemotaxis zeigen. Namentlich gilt dies von den Streptokokken, die sich in der Bauchhöhle der Tiere entwickelt haben. Injicierte er jedoch demselben Tier außerdem eine Kultur von Proteus vulgaris, so konnte er feststellen, daß dieselben Phagocyten, die vor den Streptokokken zurückwichen, die Proteusbakterien gierig ergriffen. Bordet schließt, daß die Substanz, welche die negative Chemotaxis hervorruft, eng an die Bazillen gebunden ist und nicht in die umgebende Flüssigkeit diffundiert, da sonst ja die Phagocyten auch vor den Proteusbazillen zurückweichen müßten.

In einer späteren Arbeit beobachtete Bordet[3]) gleichfalls, daß die Phagocyten sehr virulente Streptokokken nicht aufnehmen. Zwar sah er, daß dies in der allerersten Zeit nach der Injektion vorkommt, bald jedoch umgeben sich die Strepto-

[1]) Massart, Chimiotaxie des leucocytes et l'immunité, Annales de l'Inst. Pasteur 1892.

[2]) Bordet, Recherches sur la phagocytose, Annales de l'Inst. Pasteur 1896.

[3]) Bordet, Contribution à l'étude du serum antistreptococcique, Annales de l'Inst. Pasteur 1897.

kokken mit einer Aureole, die, wie Bordet annimmt, die Ursache dafür bildet, daß die Streptokokken nicht von den Phagocyten aufgenommen werden. Erschwert man die Fähigkeit der Phagocyten, sich diese Widerstandsfähigkeit durch Bildung einer Aureole zu erwerben, indem man durch vorangehende Injektion von Bouillon die Zahl der Phagocyten zur Zeit der Einspritzung vermehrt, so bewirken erst höhere Dosen den Tod des Tieres.

Die Schlüsse, die Bordet aus seinen Versuchen gezogen hat, sind von Marchand[1]) angegriffen worden. Dieser Forscher glaubt, daß die Phagocytose von physikalischen Eigenschaften des Bakteriums abhängt und daß die Aufnahme oder Nichtaufnahme von Bakterien durch die Phagocyten nicht durch eine positive oder negative Chemotaxis, sondern durch „taktile Funktionen“ der Leukocyten bedingt werde. Marchand hat beobachtet, daß abgeschwächte Streptokokken, welche von den Phagocyten aufgefressen werden, auch dann dieses Schicksal erleiden, wenn man sie in Nährflüssigkeit eines virulenten Stammes gebracht hatte, daß also in dieser Nährflüssigkeit eine negativ chemotaktisch wirkende Substanz nicht vorhanden sein kann. Doch wie Bordet schon hervorgehoben hat, geht diese Substanz gar nicht in die die Bakterien umgebende Flüssigkeit über, denn sonst müßten in den ersterwähnten Versuchen von Bordet die Phagocyten ja auch vor den Proteusbakterien zurückweichen.

Das Phänomen der negativen Chemotaxis der Phagocyten ist dann später von Werigo[2]) angezweifelt worden. Auf Grund seiner Versuche ist er der Ansicht, daß zwischen Leukocyten und Bakterien stets eine positive Chemotaxis besteht und daß der Unterschied zwischen immunisierten und nicht vorbehandelten Tieren bez. der Phagocytose nur ein quantitativer ist, daß zwar bei der ersten Kategorie die Phagocytose stets außerordentlich viel stärker ist als bei der zweiten, daß die Chemotaxis dagegen stets positiv ist und daß man bei immunisierten

[1]) Marchand, Etude sur la phagocytose des streptocoques, Archives de la médicine expérimentale 1898.

[2]) Werigo, La chimiotaxie négative des leucocytes et des phagocytes en géneral, Archives de la médicine experimentale 1901.

und nicht immunisierten Tieren nur von einem Unterschied im Grade der Sensibilität gegenüber den Mikroorganismen reden kann.

Dagegen konnten Silberberg und Zeliony[1]) beim Einspritzen von Hühnercholerabazillen unter die Haut, ins Abdomen und in die Ohrvene von Kaninchen ein völliges Fehlen der Phagocytose beobachten, sobald es sich um Kulturen handelte, die fast ausschließlich vollvirulente Keime enthielten. Sie verschafften sich dieselben dadurch, daß sie Bazillen nahmen, die sich im Peritonealexsudat anderer Tiere entwickelt hatten. Ferner stellten sie analog den Bordetschen Versuchen fest, daß dieselben Phagocyten, die vor den virulenten Hühnercholerabazillen zurückgewichen waren, eine nicht virulente Staphylokokkenkultur sofort aufnahmen.

Zu dem gleichen Ergebnis wie Silberberg und Seliony kommt Tchistowitsch.[2]) Er hat hochvirulente Kulturen von Streptokokken in die Ohrvene von Kaninchen eingespritzt und beobachtet, daß es dabei zu einer äußerst geringen oder gar keinen Phagocytose kam. Die abweichenden Resultate von Werigo erklärt er damit, daß unter den großen Quantitäten, die dieser Forscher seinen Versuchstieren einspritzte (bis zu 15 ccm), sich nicht nur virulente, sondern auch abgeschwächte Bakterien befanden und daß diese letzteren die positive Chemotaxis hervorgerufen hatten, wie dies auch schon Metschnikoff zur Erklärung eines seiner Versuche in der eingangs zitierten Arbeit hervorgehoben hat.

Was in den bisher angeführten Arbeiten für die Bakterien, das ist durch die Untersuchungen von Vaillard und Vincent[3]) für die Toxine nachgewiesen worden.

Diese Forscher brachten bei einem Kaninchen unter die Haut des Ohrs Kapillaren, welche eine erhitzte Tetanuskultur enthielten, und beobachteten, daß im Verlauf von 15 h

[1]) Silberberg et Zeliony, De la chimiotaxie négative des leucocytes des lapins infectés par la culture pure de bacilles du choléra des poules, Annales de l'Inst. Pasteur 1901.

[2]) Tchistowitsch, Etudes sur la phagocytose, Annales de l'Institut Pasteur 1900.

[3]) Vaillard et Vincent. Contribution à l'étude de Tétanus. Annales de l'Inst. Past. 1891.

diese Kapillaren sich mit Leukocyten füllten, die einen förmlichen Pfropf in diesen Röhrchen bildeten. Nahmen sie statt der erhitzten eine nicht erhitzte Kultur, so fanden sie nur ganz spärliche Leukocyten in den Kapillaren.

Säten sie den Inhalt der Röhrchen nach einiger Zeit in Bouillon aus, so fanden sie, daß die nicht erhitzten Kulturen stets wieder auskeimten. Die erhitzten Kulturen taten dies in den ersten Stunden gleichfalls, nach 13 h dagegen waren alle Sporen von den Phagocyten aufgenommen und es blieb in diesem Fall die Aussaat steril.

Vaillard und Vincent schlossen aus ihren Versuchen, daß das Tetanustoxin auf die Phagocyten eine negative Chemotaxis ausübt, während dieselben Leukocyten zu den Tetanussporen eine positive Chemotaxis besitzen.

Es kann also auf Grund aller dieser Arbeiten an der Tatsache wohl nicht mehr gezweifelt werden, daß die Phagocyten gegenüber den Bakterien, welche für den Organismus hochvirulent sind, negative Chemotaxis zeigen, daß diese Chemotaxis dagegen eine positive ist, sobald es sich um nicht virulente oder abgeschwächte Bakterien handelt. Nach den Arbeiten von Vaillard und Vincent läßt sich dieses Gesetz auch auf die Toxine ausdehnen.

Es scheint nun, daß das soeben ausgesprochene Gesetz nicht nur für die Makro- und Mikrophagen, sondern für alle Leukocyten gilt. Durch die Arbeit von Mesnil (a. a. O.) ist nachgewiesen, daß die eosinophilen Zellen eine wenn auch geringere Chemotaxis als die Makro-Mikrophagen zeigen. Durch die folgenden Versuche soll dargelegt werden, daß auch die Mastzellen allen Bakterien und Toxinen gegenüber, welche auf den Organismus tödlich wirken, eine negative Chemotaxis zeigen, während andere, gegen welche der Organismus immun ist, sie unbeeinflußt lassen.

Als Versuchsobjekt ist die Ratte gewählt, deren Peritonealflüssigkeit im normalen Zustande Mastzellen in reichlichen Mengen enthält.

Bei der zunächst folgenden Versuchsreihe wurde die Peritonealflüssigkeit und, falls die basophilen daselbst fehlten, Blut, Milz, Knochenmark und Herzinneres auf ihren Gehalt an

Mastzellen untersucht, von der Vermutung ausgehend, daß die Mastzellen vielleicht in eins der bezeichneten Organe ausgewichen sein könnten.

1. Versuch: 3 Ratten wurden mit virulenten Milzbrandbazillen behandelt und zwar wurde die Impfung, wie auch bei den folgenden Versuchen stets intraperitoneal ausgeführt. Eine starb nach 12 h. Aus dem Peritoneum sind die Mastzellen fast verschwunden, in Milz, Blut und Herzen sind sie vereinzelt, im Knochenmark reichlich.

Die 2. Ratte starb nach 2×24 h. Im Peritoneum sind die Mastzellen äußerst spärlich, in Blut und Milz vereinzelt, im Herzen etwas reichlicher, im Knochenmark zahlreich.

Die 3. Ratte starb nach 54 h. Aus dem Peritoneum sind die Mastzellen fast völlig verschwunden, im Blut, Milz und Herz sind sie vereinzelt, im Knochenmark reichlich.

2. Versuch: 3 Ratten wurden mit dem für diese Tiere unschädlichen premier vaccin du charbon behandelt.

Eine Ratte wurde nach 4 h, eine nach 6 h und eine nach 24 h getötet. In allen 3 Fällen waren die Mastzellen im Peritoneum ebenso reichlich wie beim normalen Tier. In Blut, Milz und Herz waren sie vereinzelt, im Knochenmark stets zahlreich.

3. Versuch: 3 Ratten wurden mit schwachen Dosen des für die Ratte äußerst virulenten Virus Danysz geimpft. Eine starb nach 18 h, eine nach 2 Tagen, eine erst nach 8 Tagen. Die Mastzellen waren in allen 3 Fällen aus dem Peritoneum nahezu verschwunden. In Blut, Milz und Herz waren sie vereinzelt. Im Knochenmark waren sie im letzten Falle ziemlich reichlich, in den beiden ersten Fällen ziemlich spärlich anzutreffen.

4. Versuch: 3 Ratten wurden mit Schweinerotlaufbazillen behandelt, eine nach 4 h, eine nach 6 h und eine nach 2×24 h getötet. Im letzten Falle sind die Mastzellen des Peritoneums gar nicht, in den beiden ersten Fällen kaum merklich vermindert. Diese Schwankung kann wohl noch innerhalb der normalen Grenzen befindlich angesehen werden. In Blut und Milz sind sie stets vereinzelt, im Herzen im letzten Fall reichlich, in den beiden ersten spärlich, im Knochenmark stets reichlich vorhanden.

5. Versuch: 3 Ratten wurden mit Tetanustoxin behandelt. Eine starb nach 20 h, eine nach 30 h, die 3., die wie die andern die typischen Zeichen des Tetanus darbot, wurde nach 24 h in einem Zustand getötet, in dem der Tod baldigst zu erwarten war. Die Mastzellen sind im Peritoneum in allen 3 Fällen stark vermindert. In Blut und Milz sind sie in allen 3 Fällen vereinzelt, im Herzen im 1. Falle ziemlich reichlich, in den beiden andern ziemlich vereinzelt, im Knochenmark in allen 3 Fällen in mittleren Mengen anzutreffen.

6. Versuch: 3 Ratten sind mit Botulinustoxin behandelt. Die 3 Tiere blieben gesund. Eine wurde nach 2 Tagen getötet. Die Mastzellen sind im Peritoneum reichlich, in Blut, Milz und Herz vereinzelt, im Knochenmark reichlich.

7. Versuch: 3 Ratten wurden mit Diphtherietoxin geimpft, gegen welches die Ratte bekanntlich refraktär ist.

Eine wurde nach 4^h, eine nach 6^h, eine nach 24^h getötet. Im 1. und 3. Falle sind die Mastzellen im Peritoneum völlig unvermindert, im 2. ist die Zahl vielleicht etwas herabgesetzt. In Blut und Milz sind sie in allen Fällen vereinzelt, im Herzen in allen 3 Fällen ziemlich reichlich. Im Knochenmark im 1. und 3. Fall spärlich, im 2. Fall reichlich.

8. Versuch: 2 Ratten sind durch intraperitoneal eingeführte Ricindosen vergiftet. Eine starb nach 15^h, eine nach 20^h. Aus den Peritoneum sind die Mastzellen fast völlig verschwunden, im Knochenmark sind sie im ersten Falle reichlich, im 2. spärlich.

9. Versuch: 2 Ratten werden in gleicher Weise wie im vorigen Versuch mit Abrin vergiftet. Beide starben nach etwa 20^h. Aus dem Peritoneum sind die Mastzellen nahezu verschwunden. Im Knochenmark sind sie reichlich.

Blut, Milz und Herz sind bei den beiden letzten Versuchen nicht nachgesehen. Zur Untersuchung der Milz und des Knochenmarks wurden in allen Fällen Organausstriche zur Untersuchung des Herzinnern Zupfpräparate des Endothels verwandt. Die Fixierung wurde in einem Äther-Alkoholgemisch vorgenommen, auch die Blutpräparate wurden in Äther-Alkohol fixiert. Zur Färbung der Präparate wurde teils das Ehrlichsche, teils das Löfflersche Methylenblau benutzt. Beide Farblösungen färben die Granulationen der basophilen Zellen dunkelblau, den Kern, soweit er nicht durch die Granulationen verdeckt ist, wasserblau.

Durch die bisher geschilderten Versuche kann man wohl als bewiesen ansehen, was oben bereits als These ausgesprochen ist, daß nämlich die Mastzellen den Mikroorganismen und Toxinen gegenüber, die auf den Organismus deletär wirken, eine negative Chemotaxis zeigen, daß diese negative Chemotaxis dagegen nicht vorhanden ist, wenn es sich um Bakterien oder Toxine handelt, gegen welche der Organismus immun ist.

Nun könnte man den Einwand machen, daß es sich bei dem Verschwinden der Mastzellen aus der Peritonealflüssigkeit einfach um ein Zugrundegehen der Zellen daselbst handelt, umsomehr, als aus den bisherigen Versuchen noch nicht hervorgeht, wohin die aus dem Peritoneum verschwindenden Mastzellen auswandern. Wir sahen, daß die Mastzellen in Blut und Milz konstant nur ganz vereinzelt anzutreffen waren und in ihrer Zahl durch die Injektion der verschiedenen Bakterien und Toxine keine Veränderung erlitten. In Herz und Knochenmark waren die Verhältnisse so wechselnd und so ohne

Gesetzmäßigkeit, daß man wohl annehmen muß, daß man es hier mit individuellen Schwankungen zu tun hat.

Um nun zunächst zu beweisen, daß die Mastzellen nicht in der Peritonealflüssigkeit zugrunde gehen, wurde eine Anzahl von Ratten mit einer Dosis von Virus Damps geimpft, welche imstande ist, die Tiere im Verlauf von einigen Tagen zu töten. Die Tiere wurden nun schon vorher in bestimmten Abständen getötet und die Peritonealflüssigkeit nachgesehen.

Dabei fanden sich bei den Ratten, die 1 und 2 Stunden nach der Infektion getötet waren, die Mastzellen in normaler Anzahl im Peritoneum, nach 3^h waren sie etwas vermindert, nach 6^h und weiterhin nach 18^h waren sie deutlich vermindert. Die Mastzellen nun, die noch im Peritoneum anzutreffen waren, zeigten nicht die Spur von Degenerationserscheinungen. Die Zellen waren alle scharf begrenzt, mit intensiv dunkelblau gefärbten Granulationen angefüllt. Freie Granula, die auf einen Zerfall der Zellen hingedeutet hätten, waren nicht anzutreffen.

Um nun weiterhin festzustellen, wohin die Mastzellen, deren Verschwinden also nur durch ein Auswandern aus der Peritonealflüssigkeit zu erklären ist, sich begeben, wurden 3 Ratten mit einer starken Dosis Virus Danysz (1,5 ccm) geimpft und nach dem Tode der Tiere, der innerhalb der ersten 24^h eintrat, außer der Peritonealflüssigkeit, Mesenterium und Netz in Schnittpräparaten auf seinen Gehalt an Mastzellen untersucht.

Das Experiment ergab in allen 3 Fällen sehr starke Verminderung des Mastzellengehalts im Peritoneum, während die basophilen Zellen sich reichlich im Netz und Mesenterium fanden, wo sie namentlich in den Randpartien der untersuchten Stückchen vielfach in Häufchen zusammenliegend angetroffen wurden.

Eine Ratte wurde dann noch mit einer sehr starken Dosis Virus Danysz (2 ccm) geimpft. Sie starb nach 5^h. Aus dem Peritoneum waren die Mastzellen nahezu verschwunden, in Netz und Mesenterium waren sie in großen Mengen anzutreffen.

Das gleiche Phänomen ließ sich bei der Injektion von Liquor Kalii arsenicosi (Fowlersche Lösung), der für die Ratten außerordentlich giftig ist und sie schon in Dosen von ½ mgr in einigen Stunden tötet, nachweisen.

3 Ratten wurden mit der angegebenen Dosis Liquor Fowleri behandelt. 2 starben nach 5 ^{h}, 1 nach etwa 12 ^{h}.

Aus dem Peritoneum waren die Mastzellen in allen 3 Fällen so gut wie verschwunden, im Netz und Mesenterium reichlich vorhanden. Nun werden allerdings auch bei der normalen Ratte in Netz und Mesenterium Mastzellen in nicht unbeträchtlichen Mengen angetroffen. Doch scheint es, daß sie in den Fällen, wo sie aus der Peritonealflüssigkeit auswandern, noch reichlicher dort vorhanden sind.. Außerdem scheint mir die Tatsache, daß man in diesen Fällen die Mastzellen vielfach am Rande der untersuchten Stückchen findet, dafür zu sprechen, daß die Mastzellen, was ja schließlich auch das Nächstliegende ist, sich gegebenen Falles aus der Peritonealflüssigkeit gegen und in das Gewebe des Mesenteriums und Netzes zurückziehen. Es war nun weiterhin interessant zu erfahren, ob es gelänge, die Mastzellen an die Mikroben, die in virulentem Zustande negativ chemotaktisch auf sie wirken, durch Vaccination zu gewöhnen, mit andern Worten, die negative in eine positive Chemotaxis umzuwandeln, wie dies Massart (a. a. O.) für die Phagocyten beschrieben hat. Massart nimmt an, daß die Immunisierung gewissermaßen eine Erziehung der Phagocyten zur Folge hat, welche die negative in eine positive Chemotaxis umwandelt.

Um diese Frage klarzustellen, wurden einige Ratten nach den Angaben von Sawtchenko[1]) gegen Milzbrand immunisiert.

2 Ratten wurden sodann mit einer Dosis einer virulenten Milzbrandkultur geimpft, welche für das Kontrolltier den Tod in 30 ^{h} zur Folge hatte. Doch zeigten die immunisierten Tiere hinsichtlich des Verhaltens der Peritonealflüssigkeit das gleiche Verhalten wie das Kontrolltier. Auch bei ihnen waren die

[1]) Sawtchenko, Contribution à l'étude de l'immunité. Annales de l'Institut Pasteur 1897, Bd. 11.

Mastzellen aus der Peritonealflüssigkeit, als dieselbe nach 30 h nachgesehen wurde, so gut wie verschwunden.

Es scheint hieraus hervorzugehen, daß die Mastzellen gegen die Milzbrandbazillen noch weit empfindlicher sind, als die Phagocyten, da sie zu einer Zeit noch negative Chematoxis ihnen gegenüber zeigen, wo die Phagocyten sich ihnen bereits angepaßt und die negative in positive Chemotaxis umgewandelt haben.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen glaube ich in folgende Schlußfolgerungen zusammenfassen zu dürfen:

1. Wie die Phagocyten, so zeigen bei der Ratte auch die Mastzellen der Peritonealflüssigkeit allen Bakterien und Toxinen gegenüber, welche für die Tierspezies virulent sind, eine ausgesprochen negative Chemotaxis.

2. Diese negative Chemotaxis läßt sich nicht beobachten. wenn es sich um Mikroben und Toxine handelt, gegen welche der Organismus refraktär ist.

3. Die negative Chemotaxis äußert sich in der Weise. daß die Mastzellen aus der Peritonealflüssigkeit in das Gewebe des Mesenteriums und Netzes auswandern.

4. Die Mastzellen sind empfindlichere Zellen als die Phagocyten. Sie zeigen noch negstive Chemotaxis gegen Mikroorganismen, gegen welche der Organismus zwar ursprünglich empfindlich, gegen welche er aber immunisiert ist und denen gegenüber die Phagocyten bereits ausgesprochen positive Chemotaxis zeigen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Metschnikoff für die Anregung zu dieser Arbeit und die Liebenswürdigkeit, meine Versuche zu überwachen und durch seinen Rat zu fördern, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

XX.
Über die als Protozoen beschriebenen Zelleinschlüsse bei Variola.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Straßburg.)

Von

P. Schrumpf.

(Mit 2 Figuren im Text.)

Seitdem Guarnieri in den Epithelien der Variola- und Vaccinepusteln gewisse Zelleinschlüsse beschrieb, die er für Coccidien hielt und als spezifische Krankheitserreger betrachtete, haben sich zahlreiche Autoren teils für, teils gegen diese parasitäre Ätiologie ausgesprochen. Ganz neuerdings sind zwei Forscher für die Existenz des Cytoryctes vacciniae aufs entschiedenste eingetreten und haben diese zu beweisen gesucht, Bosc (Monpellier) und Councilman (Boston). Wenn ich hier auch auf die früheren Arbeiten nicht näher einzugehen brauche, vielmehr auf die sehr vollkommene Literaturangabe in Councilmans Publikation verweisen darf, so muß ich doch die Ergebnisse der Untersuchungen der beiden genannten Forscher in aller Kürze wiedergeben. Bosc,[1]) der seit langen Jahren sich mit dem Thema der Zelleinschlüsse beschäftigt, faßt Vaccine, Variola, Schafpocken, Krebs, sogar Syphilis in eine Gruppe zusammen und nennt sie — „Maladies à sporozoaires". Die Krankheitserreger dieser ganzen Klasse sollen nahe Verwandte Protozoenarten sein; ihre nähere Beschreibung liegt bereits vor, nur die des Syphilisparasiten steht bis jetzt noch aus. Bosc hat verschiedenen Versuchstieren Sporen von Coccidium oviforme, Klossià und Monocystis eingeimpft und will dadurch fibrom-, adenom-, sarkomähnliche Geschwülste erzeugt haben, deren Zellen dieselben Einschlüsse enthielten, wie sie bei Krebs, Schafpocken, Variola gefunden werden. Speziell bei Schafpocken und Variola-Vaccine sollen die Zelleinschlüsse die

[1]) a) Entr. d. comptes rendus d. l. Soc. d. Biol.; Sitzung d. 1. 2. 02 und folgende.
b) Les Maladies à sporozoaires. Arch. d. Méd. exper., Mai 1901.

typischen Evolutionsformen der echten Sporozoen zeigen. Die Grundform, die man im Beginn der Erkrankung immer findet, ist ein Kern, umgeben von einem Protoplasmahof, der mit einer Vacuole leicht verwechselt werden kann und inner- oder außerhalb des Zellkernes gelegen ist. Außerdem erscheinen kompliziertere, intranucleäre Formen in Bläschengestalt, oft zu mehreren in einer Kapsel eingeschlossen. Die letzteren wurden bloß bei Variola, nicht bei Vaccine aufgefunden. Beide Arten unterscheiden sich nach Bosc wesentlich durch die Art ihrer Fortpflanzung, die bei den ersteren schizogonisch, bei den letzteren sporogonisch ist. Das Produkt der sporogonischen Vermehrung, die sich nur im Inneren des Zellkernes abspielt, sind Sporen, die sich nach Zerreißung der das Muttertier umgebenden Membran in das Zellplasma zerstreuen = Sporogonien. Bei der im Zellplasma ablaufenden Schizogonie teilt sich die Mutterform des Parasiten in eine große Anzahl von Körperchen, welche von einem kaum sichtbaren protoplasmatischen Substrat umgeben sein sollen und als Merezoiten bezeichnet werden.

Councilman[1]) und seine Schüler gelangen in der Hauptsache zu demselben Resultat. Ersterer verwirft jedoch die Ansicht, daß der Erreger der Variola mit dem des Krebses identisch sei. Er erklärt vielmehr, daß die von ihm als Cytoryctes Vacciniae beschriebenen Zelleinschlüsse keinerlei Ähnlichkeit hätten mit denjenigen, welche bei Krebs und anderen Tumoren gefunden und beschrieben worden sind. Auch Councilman konstatierte, daß sie bald innerhalb, bald außerhalb des Kernes gelagert wären, ersteres im Beginn der Affektion bei Vaccine und Variola, letzteres, wenn die Krankheit, und zwar nur die Variola, auf ihren Höhepunkt angelangt war. Nicht nur stehen die angeführten Zelleinschlüsse zueinander in einem innigen Zusammenhang, sondern sie gehen auch allmählich ineinander über und bilden einen geschlossenen Entwicklungskreis, der demjenigen der Coccidien entspricht. Die Parasiten zeigen ein schnelles Wachstum. Man findet dieselben Formen bei den verschiedenen Variolafällen im gleichen Stadium

[1]) Studies on the Pathology and on the étiology of Variola and of Vaccinia (Publication office of the Journal of Medical Research).

der Erkrankung. Councilman gibt zu, daß die Anfangsformen des Cytoryctes Vacciniae, die identisch sind mit denen, die Bosc beschreibt, mit anderen protoplasmatischen Gebilden verwechselt werden können, und zwar mit roten Blutkörperchen, Leukocyten und ihren Zerfallsprodukten, Terminalkörperchen der Nervenendigungen, keratohyalinen Granula, Centrosomen, Kerndegenerationsprodukten, Protoplasmaklumpen, Fibrintrümmern. Ähnliche Degenerationsfiguren sollen in den Schleimhäuten bei Diphterie auch vorkommen. Councilman gibt ferner zu, daß es ihm oft auch unmöglich gewesen ist, sich bestimmt darüber zu entscheiden, ob er einen Parasit oder eine Degenerationsform vor sich habe. Sehr gute Dienste haben ihm dabei die Mikrophotographie und die Untersuchung bei sehr hellem Bogenlicht mittelst starker Vergrößerung geleistet. Ebenso wie Bosc hält Councilman den Vaccine- und den Variolaerreger für identisch; beide unterscheiden sich nur durch ihre Entwicklungsweise. Die Vaccinekörperchen vermehren sich nämlich asexuell, passiv; bei Variola hingegen wird eine sexuelle Differenzierung angenommen, mit aktiver Vermehrung und Bildung von Sporen, die ohne einem Zwischenwirt spezifisch infektionsfähig sind. Die Vaccineparasiten sind nach Councilman weniger widerstandsfähig wie die der Variola. Auch nimmt ihre Lebenskraft graduell ab, wenn ihnen von seiten sexueller Arten keine Unterstützung zuteil wird.

Die Übertragung soll durch die Luft stattfinden; in den Luftwegen soll eine primäre Pustel entstehen, von der aus die Infektion des ganzen Körpers auf dem Blutwege geschehen soll. Der Umstand, daß bei der Sektion meist in den Luftwegen eine Pustel nicht gefunden wird, erklärt Councilman dadurch, daß Trachea, Bronchien und Lungen nach Heilung der primären Pustel gegen eine spätere Infektion immunisiert sind. Trotzdem das Blut der Träger aller Infektionskeime sein soll, sind Blutimpfungen immer negativ geblieben.

Methodik. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Hautpusteln von Variola verwandt; die Hautstücke waren in Formalin fixiert, in Alkohol gehärtet. Nach Celloidineinbettung wurden Mikrotomschnitte von durchschnittlich 5—8 μ Dicke gemacht, die sich als hinlänglich dünn erwiesen haben. Diese wurden gefärbt, besonders mit einer Eosin-Methylenblaumischung. Die ursprüngliche Romanowskysche Methode, ebenso die

Giemsasche Azur-Eosinfärbung ergab an Schnitten schlechte Resultate; dagegen habe ich mit folgender Modifikation eine vorzügliche Differenzierung erzielt: zu polychromem Methylenblau wird so viel einer 0,5 pro Mille Eosinlösung zugesetzt, bis sich die Farbstofflösung mit einem deutlich grünlichen Häutchen bedeckt; das Gemisch wird dann durch Kochen mit Borax alkalisch gemacht; die vom Celloidin möglichst sorgfältig befreiten Schnitte werden darin mehrere Stunden gelassen; sie sind danach stark überfärbt, fast schwarz; sie werden dann unter mikroskopischer Kontrolle in mit Essigsäure angesäuertem 96prozentigen Alkohol so lange differenziert, bis die Kerne blau, das Protoplasma rot erscheinen; dann folgt kurze Behandlung mit Äther, zwecks völliger Entwässerung, Aufhellen in Xylolnelkenöl, Einschließen in säurefreiem Kanadabalsam. Die so sehr leicht erzielte Differenzierung ist ganz einwandsfrei und unfehlbar. Mit dieser Modifikation gewinnt man den besonderen Vorteil, daß es auf das Verhältnis zwischen Eosin und Methylenblau in der Farbstoffmischung nicht ankommt, ebensowenig auf das Alter und die Herkunft der Farblösungen. Alle Schnittfärbungen gelingen bei einigermaßen sorgfältiger Behandlung.

Ferner wurde gefärbt mit 1. Magentarot-Indigo-Carmin-Pikrinsäure (Borell), 2. Safranin-Methylviolett-Orange G (Feinberg), 3. Triacid (Jacobson-Ehrlich). Keine dieser Methoden gibt befriedigende Resultate, nur die Borellsche noch für die Anfangsstadien der Einschlüsse. Sehr zweckmäßig ist endlich die Haidenhainsche Eisen-Hämatoxylinfärbung mit oder ohne Gegenfärbung.

An dem mir zu Gebote stehenden Material ist es gelungen, alle die unter dem Namen Cytoryctes Vacciniae aufgeführten Gestalten von Zelleinschlüssen, die Bosc und Councilman beschrieben haben, deutlich zu machen. Ich bin aber zu der entgegengesetzten Auffassung gekommen, d. h. ich halte nicht wie diese Forscher die genannten Einschlüsse für parasitäre Organismen, sondern für verschiedenartige Degenerationsprodukte. Diese meine Ansicht zu beweisen, soll weiterhin meine Aufgabe sein.

Eine Variolahautpustel entsteht durch eine regellose Wucherung der Epithelzellen des Stratum Malpighi, auf die bald ein zentraler Zerfall, verbunden mit Fibrinbildung und Kokkeninvasion, folgt. An einem senkrecht zur Oberfläche mitten durch eine solche Pustel geführten Schnitt kann man mikroskopisch drei allmählich ineinander übergehende konzentrische Zonen mehrweniger deutlich unterscheiden. Die äußere besteht aus den noch wenig veränderten, bloß stark gewucherten, aber aus ihrem Verband noch nicht gelösten

Epithelzellen; in der mittleren sind diese Zellen in verschiedenem Grade vacuolisiert und vergrößert, die Zellgrenzen sind undeutlich und fehlen oft ganz deswegen, weil die Zellen zu zerfallen beginnen. Das Zentrum der Pustel stellt endlich ein Balkenwerk dar, dessen Maschen ausgefüllt sind mit großen, mehr oder weniger gut erhaltenen, meist stark vacuolisierten Epithelien, Fibrin, Chromatintropfen, Protoplasmaklumpen, Leukocyten, Kokken und allerlei schwer definierbarem Zelldetritus. Innerhalb dieser drei Zonen findet man die verschiedenen Formen der sogenannten Parasiten, und zwar in der äußeren Zone vorzugsweise die extranucleären Anfangsstadien, die eigentlichen Guarnierischen Körperchen, die neuerdings besonders von Hückel eingehend beschrieben wurden und mit den Einschlüssen bei Vaccine identisch sind. In der Mittelzone erscheinen neben letzteren noch die komplizierteren, meist intranucleären, bei Vaccine nicht vorkommenden und besonders von Bosc und Councilman aufgeführten Formen. In der zentralen Zone endlich trifft man an noch einigermaßen gut erhaltenen Zellen gelegentlich dieselben Einschlüsse wie in den beiden anderen Bezirken, doch nur recht selten; meist ist hier der Zerfall schon so weit vorgeschritten, daß scharfe Bilder nur ganz ausnahmsweise sich erhalten haben. Die komplizierten Formen der Mittelzone finden sich nicht in der Außenzone. Wie schon gesagt, sind diese als Parasiten bezeichneten Gebilde, die in jeder Variolapustel faktisch vorkommen, zwei Hauptklassen einzuverleiben, in die extranucleären, welche die häufigeren sind, und die intranucleären.

Extranucleäre Form: In einem mit Eosin-Methylenblau gefärbten Schnitt erscheint das Zellplasma rosarot, der Kern blau, das Kernkörperchen tiefblau, alle scharf gezeichnet, wie auch das Chromatingerüst. Die Epithelzellen selbst, wie auch die Kerne sind deutlich vergrößert. Manche Zellen enthalten zwei, sogar drei Kerne. Die meisten Kerne sind umgeben von einem helleren Hofe. Der Farbe nach kann man nun zwei Unterarten von extranucleären Einschlüssen unterscheiden, blaue und rote. Die ersteren befinden sich in den ganz oberflächlichen Zellschichten und erscheinen als kleine, runde, ovale, halbmond- oder hantelförmige Körperchen, die, umgeben von

einem helleren Hof, neben dem Kern in dem Plasma liegen. oft recht zahlreich und oft etwas dunkler gefärbt wie der Kern; in letzterem ist das Chromatin meist zu mehreren Tropfen zusammengeballt. Derartige Körperchen können um den ganzen Kern herumliegen, kommen aber am häufigsten an dessen beiden Polen vor. Ihr Durchmesser überschreitet nie die Hälfte des Kernes. Bei allen Färbungen, die ich vorgenommen habe, nehmen diese Körperchen dieselbe Farbe an, wie die Chromatintropfen des Kernes. Der umgebende hellere Hof ist zweifelsohne eine konzentrische Vacuole, entstanden durch Retraktion oder Verdrängung des umliegenden Cytoplasmas; dies ist ganz besonders deutlich zu erkennen an mit Eisen-Hämatoxylin gefärbten Schnitten. Ein solches rundes Körperchen, von dem helleren Hof umgeben, kann, besonders bei Doppelfärbung, einen protoplasmatischen Zelleib mit einem zentralen Kern vortäuschen, welcher in dem Zellplasma eingelagert ist. Bei Borellscher Färbung sind diese Körperchen. wenn die Differenzierung gut gelungen ist, glänzend rot, in grünem Medium gelegen. Da nun gewisse Bestandteile des Kernchromatins gleich rot gefärbt sind, während sie normalerweise bloß die grüne Farbe annehmen, so halte ich mich zu der Deutung berechtigt, daß diese Art von Einschlüssen durch versprengte Partikelchen chemisch veränderten Chromatins hervorgerufen werden. Wahrscheinlich ist mir sogar, daß diese Chromatinversprengung als die Folge einer unregelmäßigen Kernteilung zu betrachten ist. Durch Zusammenfließen mehrerer Chromatintröpfchen kann ein größerer Einschluß entstehen, durch welchen das umgebende Cytoplasma und sogar der Kern an die Seite gedrängt werden. Alsdann werden die Kernkörperchen undeutlich und der ganze Kern nimmt ein körniges Aussehen an. Bemerkenswert ist endlich, daß meist ein Komplex von mehreren Zellen diese Art von Einschlüssen zeigt. Fig. 1—5 zeigen die am häufigsten vorkommenden Formen dieser Art. In Fig. 6—9 sehen wir seltenere Gestalten, in denen der versprengte Chromatintropfen eine zentrale Vacuole aufweist, in deren Mittelpunkt in Fig. 8 noch ein zentraler Chromatinpunkt sich erhalten hat. Durch diese größeren Formen werden Kern und Protoplasma stark an die Zellgrenzen gedrängt.

Die Form der roten, extranucleären Einschlüsse ist etwas seltener. Sie kommt in der Regel nur in vereinzelten Zellen vor und ist identisch mit den „Vaccine-Parasiten". An gut differenzierten Eosin-Methylenblau-Schnitten erkennt man neben dem gutgefärbten, keinerlei Zeichen von Degeneration bietenden



I. Extranucleäre Formen von Zelleinschlüssen in Hautpusteln bei Variola. (n = Kern). In mit Eosin-Methylenblau gefärbten Schnitten sind die Kerne blau, das Protoplasma rosarot, die Zelleinschlüsse in Fig. 1—9 blau, in Fig. 10—34 rot. (Vergr. 1000fach.)

Kern ein oder mehrere scharf abgegrenzte, von dem helleren Plasma sich deutlich abhebende, von einer helleren Zone umgebene rote Körperchen, welche die Größe des Kernes erreichen und sogar überschreiten können. Sie liegen meist in der Nähe des Kernes, ihn oft halbmondförmig umfassend. Wenn sie auch die verschiedensten Formen annehmen können, so sind sie doch meistens rund, oval oder halbmondförmig (Fig. 10, 12, 13). Einen zentralen Körper, den man als Kern auf-

fassen könnte, besitzen sie nicht, ebensowenig eine umgebende Membran. Auch hier erscheint bei genauer Betrachtung, besonders an einfach gefärbten Schnitten der umliegende helle Hof nur als Vacuole, zuweilen aber in einer solchen Größe, daß von dem eigentlichen Plasma nur noch geringe Reste geblieben sind und der Kern ganz beiseite gedrängt ist. Die Vacuole richtet sich immer genau nach den Umrissen des Einschlusses. Sind mehrere Einschlüsse in einer Zelle (Fig. 14, 15, 16, 17), so ist jeder einzelne deutlich von einer Vacuole umgeben; oft sieht man aber auch, daß die verschiedenen kleinen Vacuolen zu einer großen, alle Einschlüsse gemeinsam enthaltenden zusammengeflossen sind. Fig. 19 zeigt einen Kranz von Vacuolen, in seiner Mitte einen Protoplasmarest einschließend; denkt man sich diese einzelnen Vacuolen zu einer großen zusammengeflossen, in ihrem Zentrum den protoplasmatischen Einschluß enthaltend, so erhält man ein Bild wie es Fig. 18 aufweist. Die manchmal gefundene Hantel- oder gelappte Form (Fig. 11) der Einschlüsse gestattet auch die Deutung, daß mehre kleinere zu einem größeren Einschlußkörper verschmolzen sind. In seltenen Fällen ist die Zelle mehr oder weniger angefüllt mit kleinen roten Körnchen (Fig. 16), von denen ein jeder mit einer kleinen Vacuole umgeben ist, derart, daß besonders auf starkgefärbtem Untergrund die Täuschung entstehen kann, als ob kernhaltige kleinste Körperchen hier vorhanden wären. Ferner kann das Zentrum mancher größeren Einschlüsse die Farbe etwas stärker annehmen als die peripherischen Teile (Fig. 18), wahrscheinlich infolge einer nach Innen zunehmenden Verdichtung der Bestandteile; deshalb darf man aber doch nicht von einem Kern sprechen. Endlich kann ein solcher Einschluß selbst vakuoliesieren, an einer oder verschiedenen Stellen (Fig. 28—32), ja in der Mitte dieser sekundären Vacuole kann noch ein roter Punkt erhalten sein. Jedoch trifft man derartige Gebilde recht selten (Fig. 27—32). Je mehr man sich dem Zentrum der Pustel nähert, desto größer werden die roten Einschlüsse: zugleich verliert der Kern seine Färbbarkeit, wird an die Seite gedrängt und zerfällt schließlich ganz. Am längsten erhalten sich die Kernkörperchen. Mitten im zentralen Detritus sieht

man oft große Zellen, an denen man nicht mehr einen Kern, sondern nur noch Reste davon oder an die Peripherie gedrängte Kernkörperchen erkennen kann, eine große Vacuole bildend, welche ausgefüllt ist mit roten, meist runden, aber auch oft ganz unförmlichen Substanzklumpen (Fig. 21—24). Diese können ganz homogen bleiben, oder sie werden deutlich körnig (Fig. 25, 26), wobei ein jedes Körnchen stärker als seine nächste Umgebung gefärbt ist.

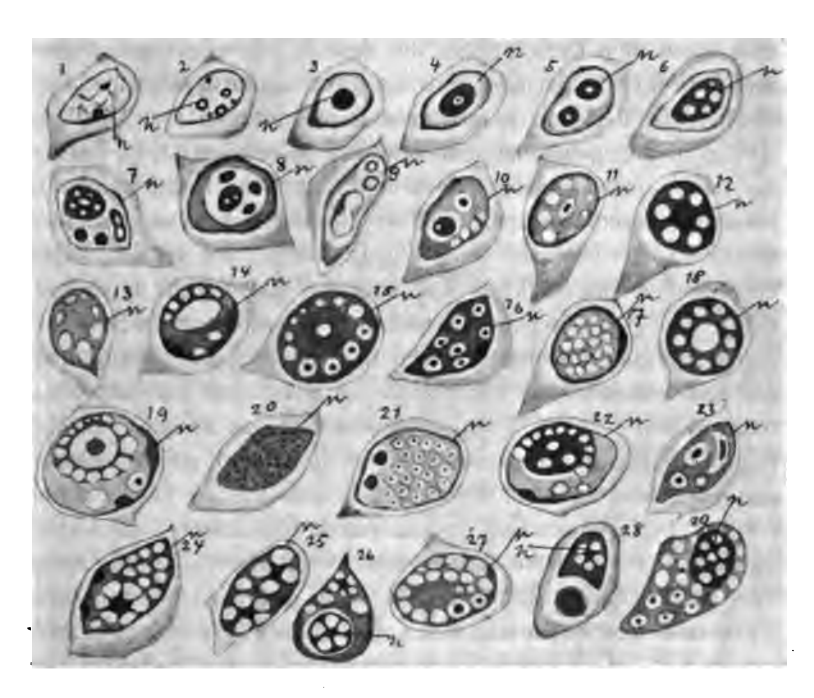
Dieser Art von Einschlüssen glaube ich einen rein protoplasmatischen Ursprung zusprechen zu dürfen. Denn bei allen Färbemethoden nehmen sie ausschließlich die Protoplasmafarbe an, nur intensiver. Sie entstehen dadurch, daß das Protoplasma einer Zelle sich zusammenballt, wobei eine periphere Vacuole zustande kommt. Die Dichte des Cytoplasmas hat in den so entstandenen Körperchen zugenommen, damit auch die Intensität der Färbung. Innerhalb des Zellplasmas können aber auch einfache oder mehrfache Vacuolen auftreten, so daß das Plasma zusammengedrückt wird und alle möglichen Formen annehmen kann. Die protoplasmatischen Einschlüsse können nun ihrerseits ebenfalls vacuolisieren, so daß ganz sonderbare Bilder hervorgerufen werden. Sehr schön ist dies in Fig. 28 zu sehen; neben einem Chromatinklumpen, dem Rest des Kernes, sehen wir daselbst einen großen runden Einschluß mit einer zentralen größeren Vacuole, um die sich ein Kranz kleinerer Vacuolen gebildet hat. Derselbe Prozeß hat in Fig. 32 stattgefunden, nur sind hier die Vacuolen unregelmäßig in den Einschlüssen zerstreut, und jede von ihnen enthält noch in ihrer Mitte einen protoplasmatischen Rest. Ein Zelleib kann sogar so stark vacuolisiert werden, daß er wie ein Komplex von gleich oder verschieden großen Schaumblasen erscheint. Gewöhnlich steckt in jeder dieser Blasen ein Rest des Plasmas: daneben können zwischen den einzelnen Blasen noch scharf-gefärbte Partikelchen übrig geblieben sein (Fig. 33). Endlich erscheint bisweilen auch das ganze Cytoplasma als ein körniger Ballen, dessen einzelne Körnchen in je einer kleinsten Vacuole liegen können. Seltener vacuolisiert sich das Plasma zu regelmäßigen gleich großen Blasen, welche einen den Kern oder auch einen Protoplasmaklumpen umgebenden Kranz

bilden. Um den Kern resp. den Einschluß erscheinen alsdann 2 konzentrische Kreise, die durch darauf senkrecht gestellte Radien in regelmäßige Felderchen segmentiert sind. Enthält jede dieser Vacuolen noch einen zentralen soliden Punkt (Fig. 20), so erscheint der den Kern resp. den Einschluß umgebende Kranz aus kernhaltigen, scharf abgegrenzten Körperchen aufgebaut. Unregelmäßige Vacuolisierung des Zellplasmas, bei welcher keine auffallende Bilder entstehen, ist relativ recht häufig. Fig. 34 läßt eine höchst merkwürdige Vacuolisierungsform des Plasmas erkennen: die innere Zellgrenze ist hier ganz ausgekleidet mit gleich großen Vacuolen, wie auch die äußere Kerngrenze; dazwischen ist unverändertes Protoplasma.

Intranucleäre Einschlüsse kommen am häufigsten in der mittleren, seltener in der zentralen, gar nicht in der äußeren Zone der Variolapustel vor. Ihre einfachste Form ist bei Eosin-Methylenblaufärbung ein ganz kleines, hellglänzendes. dunkelrot bis violettes Körnchen an irgend einer Stelle des blauen Chromatingerüstes. Bei starker Vergrößerung und genügender Abblendung kann man manchmal in seiner Mitte einen helleren Punkt erkennen (Fig. 1 und 2). Dagegen ist jedes Körnchen regelmäßig von einem etwas helleren Hofe umgeben. Die Zahl dieser Körnchen kann auf 2 und noch mehr steigen; zugleich nimmt die blaue Farbe des Kernes an Intensität ab; die Kernstruktur wird undeutlich, das Chromatin erst körnig, dann homogen und verliert seine normale Färbbarkeit, wird z. B. bei Eosin-Methylenblau rötlichviolett, so daß man neben den richtig roten Einschlüssen violette Chromatinpartikelchen unterscheidet. Schließlich kann der ganze Kern mit den genannten Körperchen dicht ausgefüllt werden (Fig. 20 und 21), während das normale Chromatin verschwunden ist. Bloß die Umrisse des Kernes sind meist noch deutlich blau gefärbt und bilden eine periphere, breitere oder schmälere Zone. Auch die Kernkörperchen sind bald nicht mehr zu erkennen, oder bloß Spuren davon. an die Peripherie gedrängt. Diese Kerneinschlüsse sind immer rund, nur einmal habe ich eine Sichelform gefunden (Fig. 23).

Niemals habe ich ein Bild gesehen, welches die Vermutung erlaubt, daß ein solches Körperchen im Begriff wäre, die

Kerngrenzen zu überschreiten, um in das umliegende Protoplasma zu gelangen. Das Volum des Kernes nimmt dabei meist beträchtlich zu. Einzelne Kerne werden von einem größeren roten, peripher oder zentral liegenden Körper bis zur Hälfte und darüber ausgefüllt; dieser ist von einer deutlichen



II. Intranucleäre Formen von Zelleinschlüssen in Hautpusteln von Variola. (n = Kern.) In mit Eosin-Methylenblau gefärbten Schnitten sind die Kernreste blau, die Einschlüsse violet bis dunkelgranatrot, das Protoplasma rosarot. (Vergr. 1000fach.)

hellen Zone umgeben und zeigt sehr oft ein helleres Zentrum, in dessen Innerem ein kleiner roter „Kernpunkt" manchmal sichtbar wird (Fig. 4 und 5). Oft läßt endlich ein größerer roter Einschluß mehrere kreisrunde oder ovale, meist scharf abgegrenzte helle Stellen, entweder unregelmäßig zerstreut oder auch kranzförmig an der ganzen Peripherie liegend erkennen (Fig. 6, 12). Manche Kerne, bei denen nur noch die äußere Grenze die normale Kernfarbe angenommen hat, enthalten mehrere rote Einschlüsse, in deren Innerem eine oder mehrere

helle runde Stellen sichtbar sind; diese helleren Abschnitte können einen scharf gefärbten zentralen Punkt enthalten (Fig. 7, 8, 10—12, 14, 15, 18, 19, 21—23). Dieselben sind die höchst sonderbaren Figuren, die dem Beschauer der Abbildungen von Bosc und Councilman so sehr auffallen. Diese Autoren betrachten sie als die Mutterformen des Parasiten vor oder nach dem Entschlüpfen der Sporen. Councilman äußert sogar direkt die Ansicht, daß sie ganz unabhängig von Chromatin entstehen und heranwachsen. Bietet nun ihre Deutung, wie wohl zuzugeben ist, eine gewisse Schwierigkeit, so gelingt sie doch, insbesondere, wenn man an scharf differenzierten Eisen-Hämatoxylinpräparaten die typischen Formen wieder finden kann, was freilich nur bei größerer Übung möglich ist. Nach eingehender Untersuchung und umsichtlicher Vergleichung sehr zahlreicher intranucleärer Einschlüsse in allen ihren verschiedenen Formen bin ich zu folgender Überzeugung gekommen: Die Entstehung dieser Einschlüsse ist prinzipiell derjenigen der extranucleären roten Formen an die Seite zu stellen. Infolge eines Degenerationsprozesses ballt sich nämlich das Chromatin an einer oder an mehreren Stellen des Kernes zu kleineren oder größeren Körnchen zusammen; infolge dieser Kontraktion entsteht um dasselbe ein kleiner, wahrscheinlich mit Kernflüssigkeit gefüllter Raum, die Vacuole. Zugleich werden diese Chromatinteile chemisch oder physikalisch so verändert, daß sie eine andere Farbe wie das normale Chromatin bekommen. An Eosin-Methylenblauschnitten sind alle Stufen zwischen blau und dunkelgranatrot deutlich zu erkennen. Ferner sind bei Borellscher Färbung die kleineren intranucleären Einschlüsse ebenfalls rot gefärbt, ebenso wie die oben beschriebenen extranucleären Chromatinpartikelchen. Der so entstandene Chromatinklumpen kann nun selber vacuolisieren. Durch die mannigfaltige, oft recht sonderbare Anordnung dieser Vacuolen kommen alsdann die komplizierten Formen der „Pseudoparasiten“ zustande. Oder es kann die Vacuolisierung des Kernes das Primäre sein; die zwischen den einzelnen Vacuolen übrig bleibenden Chromatinstückchen werden zusammengepreßt und ändern auch ihr Färbungsvermögen. In der Mehrzahl der Fälle ist diese Vacuolisierung unregelmäßig, d. h. es entstehen

dabei keine systematischen Figuren (Fig. 13, 17, 25, 27). Vielmehr werden diese hervorgerufen, wenn z. B. die Vacuolen in gleicher Größe einen Kranz bilden, der den Kern umgibt, oder wenn sie in einer oder in mehreren Reihen um einen Chromatintropfen herum aufgestellt sind und so eine Art Marguerite herstellen (Fig. 14, 15, 18, 19, 22). Die Regelmäßigkeit der Vacuolenanordnung hängt wahrscheinlich mit der Lage der Chromatinfäden und der Gestaltung des Gerüstes zusammen, wie sich am besten an Eisen-Hämatoxylinfärbung erkennen läßt. Fig. 20 zeigt eine Stelle, deren Chromatin zu zahlreichen Körnchen sich zusammengeballt hat; bildet sich um jedes Körnchen eine kleine Vacuole, so entsteht ein Bild, wie wir es in Fig. 21 haben. In Fig. 24 und 25 sehen wir, wie eine Anzahl gleich großer Vacuolen in ihrer Mitte einen Chromatinballen umfassen. In Fig. 27 stellen die Vacuolen eine spiralförmig verlaufende Reihe dar; zwei von ihnen enthalten einen zentralen Chromatinpunkt. Fig. 26, 28, 29 zeigen endlich recht seltene Formen, in denen sowohl intra- wie auch extranucleäre Einschlüsse zustande gekommen sind; die Vacuolisierung ist an jedem dieser Bilder recht deutlich.

Ganz ähnliche Systeme und Anordnungen der Vacuolen habe ich bei postmortal abgelösten Harnblasenepithelien, wenn Cystitis und Ureteritis ganz ausgeschlossen waren, wiedergefunden. Am zweckmäßigsten ist es, sie in frischem Zustande, ohne Färbemittel zu untersuchen. Ebenfalls habe ich auch in jungem Knorpel durch Vacuolisierung bedingte Bilder von Zelleinschlüssen gesehen. Selbst Pflanzenzellen können so regelmäßig vacuolisieren, daß dadurch Bilder entstehen, die stark an die intranucleären „Pseudoparasiten der Variola" erinnern. Die Möglichkeit endlich, daß Nucleolen, Altmannsche Zellgranula, in den Zelleib aufgenommene Leukocyten oder rote Blutkörperchen, lokale Verhornungsprozesse, unter Umständen parasitäre Zelleinschlüsse vorspiegeln können, leugne ich nicht ab, wenn ich sie hier auch nur ganz ausnahmsweise beobachtet habe.

Erwäge ich nunmehr die Ergebnisse meiner Untersuchungen und vergleiche sie unter sich sowie mit den Schilderungen anderer, so kann ich nicht umhin, zu erklären, daß ich alle

als Cytoryctes Variolae oder Vacciniae beschriebenen Zelleinschlüsse als Protozoen nicht anerkennen kann. Vielmehr lassen sich alle diese Gebilde aus Degenerationsvorgängen herleiten, und zwar scheinen die extranucleären Formen teils durch abgesprengte Chromatinpartikelchen einer Mitose, teils durch Vacuolisierung und Zusammenballung des Zellplasmas, die intranucleären dagegen durch Körnelung oder vacuoläre Degeneration, mit oder ohne Aufnahme von Chromatinpartikelchen in die Vacuole, produziert zu werden. Dabei wird sowohl das Cytoplasma als auch das Chromatin in seiner chemischen Zusammensetzung so verändert, daß seine Farbenreaktion eine andere wird.

Ich möchte noch zum Schluß einen von Borell[1]) ausgeführten Versuch kurz anführen, der in hohem Grade dagegen spricht, daß es Protozoen sind, welche die Variola erzeugen. Borell hat nämlich Variolapustelinhalt durch Chamberland filtriert und das Filtrat noch spezifisch virulent gefunden. Ich glaube kaum, daß so große Protozoen oder selbst ihre Sporen einen Porzellanfilter passieren können. Ferner scheint mir die Councilmansche Infektionstheorie sehr wenig wahrscheinlich. Wie wäre wohl mit ihr die Tatsache zu vereinen, daß im Blut, das doch der Transporteur aller Infektionsteile in die Haut und die Schleimhäute sein soll, keine Spuren von Parasiten oder Sporen derselben gefunden werden, und daß Impfversuche mit dem Blut der Kranken negativ ausfallen? Wie wäre es wohl zu erklären, das nicht an der ganzen Körperoberfläche gleichzeitig die Effloreszenzen ausbrechen?

Leider habe ich kein frisches Material zur Verfügung gehabt, um die Impfversuche zu wiederholen. Daher habe ich auch keinen frischen Variolapustelinhalt untersuchen können. Ich kann mir aber nicht vorstellen, daß so enorm rasch wachsende und sich vermehrende Parasiten nicht deutliche Lebenserscheinungen geben müßten, und für das Vorkommen letzterer liegt bisher noch kein genügender Beweis vor. Selbst v. Wasilewski gibt dieses in seiner letzten Abhandlung über Vaccine zu.[2])

[1]) Enpériences sur la filtration des virus. Comptes rendus de la Société de Biologie, 1902 p. 59.

[2]) Zeitschr. f. Hygiene Bd. XXXVIII S. 212.

Variola und Vaccine mögen ja durch einen uns noch unbekannten und wahrscheinlich mit unseren jetzigen Untersuchungsmethoden nicht zu erkennenden Parasiten hervorgerufen werden; aber die als Cytoryctes Vacciniae beschriebenen Gebilde dürften wohl keine Parasiten, vielmehr Degenerationsprodukte sein.

XXI.

Untersuchungen über das Vorkommen parasitärer Organismen in Geschwülsten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Straßburg.)

Von

Dr. L. Blum, ehemaligem Assistenten des Instituts.

Die Frage nach der parasitären Entstehung der bösartigen Geschwülste ist mehr denn je in neuerer Zeit Gegenstand lebhafter Diskussion geworden, die in zahlreichen Arbeiten ihren Ausdruck gefunden hat. Es kann daher betreffs der Literatur und der historischen Entwicklung dieses Gegenstandes auf die jüngsten Veröffentlichungen, namentlich auf die Arbeit Feinbergs „Die Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste", als eines der Hauptvertreter der parasitären Ätiologie, hingewiesen werden. Trotzdem nun die Arbeiten von Nösske, Apolant und Embden und Honda, um nur die neuesten zu nennen, über das Entstehen und das Vorkommen der angeblichen Parasiten einigen Aufschluß gebracht haben, halten die Anhänger der parasitären Entstehung an ihrer Deutung der in den Karzinomen getroffenen Gebilde als Parasiten fest. Ich habe mir unter Berücksichtigung der von Feinberg gegen die oben genannten Arbeiten gemachten Einwände ein Urteil über deren Berechtigung und über die Natur der fraglichen Elemente zu bilden gesucht. Da diese Untersuchungen im pathologischen Institut ausgeführt wurden, so darf ich wohl Veranlassung nehmen, die vor zehn Jahren von gleicher Stelle ausgegangene Publikation von E. Burckardt: „Über ein Coccidium im Schleimkrebs des Menschen und seine Dauersporencysten"

(dieses Archiv Bd. 121, S. 131) zu erwähnen, um so mehr, als dieselbe trotz der beigegebenen guten Abbildungen in der neuesten Literatur keine Berücksichtigung gefunden hat.

Betreffs der Technik, die ich bei meinen Untersuchungen einhielt, sei vorausgeschickt, daß ich mich möglichst genau an die von Feinberg angegebenen Vorschriften hielt, da gerade auf sie ein Hauptgewicht gelegt wird; die Gewebsstückchen wurden so bald wie möglich nach der Operation — meist betrug allerdings die Zwischenzeit mehrere Stunden — in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert und nach den Angaben von Feinberg mit Saffranin, Gentianaviolett, Orange G in Nelkenöl gefärbt; es wurde diesem Verfahren der Vorzug vor der Eosin-Methylenblaufärbung nach Romanowski gegeben, da bei dieser die Zellgrenzen, wie auch aus den Abbildungen Feinbergs hervorgeht, weniger deutlich hervortreten; doch wurde sie auch in wenigen Fällen angewandt. Bei der Paraffineinbettung hielt ich mich ebenfalls meist genau an die Vorschrift Feinbergs, es ist jedoch hervorzuheben, daß für bindegewebsreichere Tumoren bei dieser Art der Einbettung mit so langem Verweilen im Paraffinofen dünnere Schnitte von 4—6 μ infolge der allzustarken Schrumpfung und Härtung nicht möglich sind, und es sich empfiehlt, die einzubettenden Stückchen bedeutend kürzere Zeit im Ofen zu lassen, und sie auch womöglich bei vermindertem Druck mit Zuhilfenahme der Saugpumpe, wie Nösske es getan, einzubetten. Die Dicke der untersuchten Schnitte betrug 4—10 μ, doch sind zur Erkennung feiner Strukturen schon Schnitte von 8 μ ungeeignet, obwohl Feinberg vor allzu großer Dünne warnt.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, und alle Nachuntersucher haben dieses hervorgehoben, daß die Karzinome die Hauptfundstätte der fraglichen Zelleinschlüsse bilden. Doch erstreckt sich ihr Nachweis keineswegs auf alle Krebsarten: die Zellnatur derselben scheint von erheblichem Einfluß zu sein; während ihre Anwesenheit in den meisten Fällen von Drüsenkarzinomen (Krebse der Brustdrüse, des Magendarmkanals, des Ovariums) festgestellt werden konnte, sind in Plattenepithelkarzinomen typische Körperchen trotz der großen Zahl der untersuchten Fälle nicht gefunden worden (Nösske,

Honda, Gaylord). Feinberg selbst gibt in seinen ersten Arbeiten zu, daß er sie in diesen Krebsen nicht habe finden können, nach seinen letzten Mitteilungen jedoch ist ihm auch der Nachweis in Hautkrebsen gelungen. Die von Plimmer beigebrachten Zahlen (1130 positive Befunde unter 1278 Fällen) sind nicht ausschlaggebend, weil er neben den typischen Zelleinschlüssen noch allerlei andere Formen als atypische mit in Rechnung bringt. Aber auch in Drüsenkarzinomen ist ihr Nachweis keineswegs in allen Fällen leicht oder überhaupt zu erbringen. Unter 13 Fällen von Mammakarzinom, die ich untersucht habe, konnten sie in neun Fällen nachgewiesen werden, reichlich und in größerer Zahl in drei, spärlicher in sieben Fällen, in drei Karzinomen gelang es jedoch nicht, sie aufzufinden, von denen allerdings zwei nicht allzu beweiskräftig sind. Der eine davon war ein Skirrhus ohne Beteiligung der Achseldrüsen, also ein Krebs mit sehr geringer Tendenz zur Ausbreitung, der auch der Anforderung eines jungen Karzinoms nicht entsprach, wiewohl es mißlich sein dürfte, über das Alter von Geschwülsten, deren Anfangszeit wir nicht kennen, etwas auszusagen; ein zweiter Fall, von dem die Untersuchung ohne Erfolg blieb, zeigte auch in den äußersten, vorgeschobensten Stellen eine auffallend starke Degeneration der Zellen. Da der Nachweis typischer Zelleinschlüsse in degenerierten Teilen nie gelingt, so ist hieraus nicht allzuviel zu schließen. Nichts dergleichen bot dagegen ein drittes Karzinom, wo Achseldrüsenmetastasen bestanden: trotzdem zahlreiche Schnitte aus den verschiedenen Teilen des Tumors angefertigt wurden, waren keine Zelleinschlüsse zu finden.

Selbst wenn bei fortgesetzter Untersuchung ihr Nachweis geglückt wäre, bliebe zu erwägen, ob Parasiten, die in so geringer Zahl und so spärlich vorkommen, eine ätiologische Rolle zugeschrieben werden dürfte, zumal da wir die anderen Parasiten, auch die Sporozoen, da, wo sie das ursächliche Moment der Erkrankung bilden, in sehr großer Menge antreffen.

Der Nachweis typischer Gebilde gelang ferner in einem Fall von Rectumkarzinom, in einer Lebermetastase bei primärem Darmkrebs, den Lymphdrüsenmetastasen nach Prostatakrebs und

in drei Fälle von regionären Lymphdrüsenmetastasen nach Mammakarzinom.

Nicht gefunden wurden sie — abgesehen von den erwähnten Brustdrüsenkrebsen — in zwei Fällen von Rectumkarzinom, zwei Fällen von Lebermetastasen nach Rectumkarzinom, zwei Fällen von Drüsenmetastasen bei Mammakarzinom.

Die Lebermetastasen waren der Leiche entnommen; es muß darauf hingewiesen werden, weil Feinberg gerade die Verwendung von absolut frischem Material als unumgängliche Bedingung für den Nachweis der Parasiten hinstellt. Daß aber dieses Postulat kein absolutes ist, zeigen die Untersuchungen Nösskes und Hondas, die mit Leichenmaterial positive Resultate erzielten, und auch meine Untersuchungen von Geschwülsten, die von Leichen herstammten. Besonders beweisend scheint mir in dieser Richtung ein Fall von Mammakarzinom zu sein, das erst zu Demonstrationszwecken gedient hatte und zwei Tage nach der Exstirpation fixiert wurde. Dasselbe enthielt überaus zahlreiche typische Einschlüsse.

Die Entscheidung der Frage, ob diese in Karzinomen, namentlich in Drüsenkrebsen zuweilen so häufig anzutreffenden Gebilde für diese Neubildung typisch sind, würde sicher zu reffen sein, wenn der Nachweis ihres ausschließlichen Vorkommens in Krebsen erbracht wäre; bei der Seltenheit ihres Fundes in andern nicht zur Geschwulstbildung in Beziehung stehenden Prozessen ist derselbe jedoch schwer zu führen.

Plimmer vermißte sie in Fällen von gutartiger Neubildung und in entzündlichen Prozessen, Gaylord fand sie in einem Fall von Adenom der Mamma, Nösske traf bei zahlreichen Untersuchungen ähnliche Einschlüsse in den gewucherten Bronchialepithelien bei gummöser Pneumonie und in drei Fällen von Mammaadenom. Honda untersuchte 84 Fälle von Gewebsänderung, wo nichts von karzinomatöser Neubildung vorhanden war, und bekam solche Gebilde in vier Fällen von Bronchopneumonie, ein Fall von gemeiner Pneumonie und in den Leberzellen bei akuter gelber Leberatrophie zu sehen: ähnliche, vielleicht identische Körperchen sah er in den Brustdrüsenepithelien zweier an Puerperalfieber gestorbenen Frauen.

In den Epithelien zweier Brustdrüsen, deren Besitzerinnen im Beginne der Laktation gestorben waren, konnte ich Sekretvacuolen beobachten, die durch ihre scharfe Abgrenzung, den Anschein einer Membran und das rot gefärbte zentrale Korn eine gewisse Ähnlichkeit mit den typischen Zelleinschlüssen aufweisen, doch war diese nur oberflächlich. Auch in anderen untersuchten Zellen konnte ich die typischen, allen Anforderungen Feinbergs entsprechenden Gebilde nicht finden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick des untersuchten Materials.

	Zahl der Fälle
Endotheliom der Lymphdrüsen	2
Lymphosarkom	1
Bronchopneumonie	3
Leberzellen (normale)	2
Atrophische Leberzellen	1
Prostataadenom	2
Cystofibroadenom der Mamma	3
Lymphadenitis hyperplastica (bei Mammakarzinom)	2
Laktierende Brustdrüsen	2
Nieren (Kaninchen)	2
„ „ (nach Coffeininjektion)	1
Speicheldrüsen (Kaninchen)	2
„ nach Atropinvergiftung	1
„ nach Pilocarpinvergiftung	1

Finden sich nun auch typische Einschlüsse in Zellen bei nicht krebsigen Neubildungen, wie dieses aus den Untersuchungen von Nösske und Honda hervorgeht, so sind sie doch gegenüber den Befunden in Drüsenkarzinomen außerordentlich selten.

Läßt sich aus der Häufigkeit des Vorkommens dieser vermeintlichen Parasiten ein Schluß auf den Grad der Bösartigkeit des Tumors ziehen, auf seine Neigung, besonders rasch zu wachsen und Metastasen zu bilden? Plimmer hatte die Körperchen besonders zahlreich in einem Fall von rasch verlaufendem Mammakarzinom gefunden. Aus meinen Präparaten habe ich irgend ein Verhältniss zwischen der Menge der gefundenen Einschlüsse und dem Grade der Malignität des Tumors nicht feststellen können, eher das Gegenteil. So wurden in einem Fall von Mammakarzinom sehr zahlreiche, typische

Zelleinschlüsse gefunden, aber in den zugehörigen Achsellymphdrüsen fand sich nichts davon, wiewohl der Tumor schon eine ziemliche Größe erreicht hatte. In einem anderen Falle von Brustdrüsenkrebs mit sehr ausgedehnten Metastasen der Lymphdrüsen und raschem, klinischen Verlauf traf ich nur sehr spärliche Zelleinschlüsse.

Für die Beurteilung der ätiologischen Rolle dieser Elemente wäre auch ihre Lage in den Geschwülsten von Bedeutung: man müßte erwarten, daß sie an denjenigen Stellen, wo eine lebhafte Zellwucherung und ein Einbrechen in andere Gewebe stattfindet, in größter Zahl anzutreffen wären. Apolant und Embden stießen auf die Zelleinschlüsse nie in den vorgeschobensten jüngsten Geschwulstpartien, vielmehr immer erst in den daneben gelegenen älteren Zonen. Auch in meinen Fällen konnte ich nie eine besondere Anhäufung solcher Gebilde in der äußersten Wucherungszone erkennen; wenn sie auch in derselben nicht ganz fehlten, so fand sich doch ihre Hauptmenge hinter dieser Zone, dagegen in den degenerierten Teilen keine Spur. Die Angabe Feinbergs, daß die Parasiten nicht allein innerhalb der Zellen, sondern auch außerhalb derselben im Stroma der Geschwulst vorkommen, habe ich in meinen Präparaten nie bestätigen können; bei den typischen, die Größe eines Zellkernes nicht oder nur wenig überschreitenden Gebilden ließ sich immer nachweisen, daß sie im Innern der Zellen saßen.

Ebensowenig habe ich bei meinen Untersuchungen Bilder gefunden, die auf eine Teilung des Kernpunkts, wie sie Gaylord beschreibt und auch Feinberg annimmt, hingewiesen hätten; wohl traf ich zuweilen zwei Körperchen aneinandergelagert, so daß sie einen Teil der Membran gemeinsam besaßen, doch schienen mir diese Figuren eher auf ein Zusammenschmelzen zweier Gebilde als auf eine Teilung hinzuweisen.

Eine Beziehung der Zelleinschlüsse zu Zellen, die gerade in der Teilung begriffen sind, habe ich ebensowenig beobachten können; zuweilen trifft man sie in Zellen, welche sich in der Nähe der in Mitose begriffenen befinden, doch nie in letzteren selbst, was auch Nösske und Honda hervorgehoben haben. In einem stark wuchernden Mammakarzinom mit sehr lebhafter

Zellteilung fand ich die Zelleinschlüsse in sehr geringer Zahl, so daß man an einen Zusammenhang schwerlich denken durfte.

Läßt sich nun weder aus der Verteilung noch aus dem regelmäßigen Vorkommen der als Parasiten gedeuteten Bildungen ein bindender Schluß auf ihre ursächliche Bedeutung ableiten, so bleibt wieder zu erwägen, ob die von Feinberg in den Vordergrund seiner Beweisführung gestellten Gründe: 1. der charakteristische Bau und 2. die Form dieser Gebilde und namentlich ihrer Kerne, ausreichen, um sie als Parasiten zu deuten. Daß es schwer, ja unmöglich ist, aus der Form von Gebilden allein ihre Natur festzustellen, namentlich bei solchen Lebewesen, die sich durch ihren Pleomorphismus auszeichnen, braucht nicht erörtert zu werden. Als typisches Beispiel mag, weil es sich um Protozoen handelt, an Gilchrists[1]) Befunde erinnert werden, der bei gewissen Hautkrankheiten als Erreger parasitäre Organismen fand und sie wegen der Ähnlichkeit ihrer Form und ihres Baues mit Protozoen als Coccidien bezeichnete; die Züchtung dieser Keime hat inzwischen ergeben, daß dieselben den Sprossenpilzen zuzurechnen sind.[2]) Montsarrat[3]) konnte bei Mammakarzinomen in 58% der Fälle Bakterien züchten; durch Injektion dieser keineswegs sehr anspruchsvollen Spaltpilze erhielt er Tumoren, in denen Gebilde sich fanden, die den von Feinberg beschriebenen Körperchen ganz ähnlich, fast identisch erscheinen, soweit sich dieses aus den Abbildungen beurteilen läßt.

Montsarrat deutet dieselben als Entwicklungsform seines Bakteriums, die scharf abzugrenzende Kapsel wird nach ihm von der Wirtszelle erzeugt.

Man muß weiterhin erwägen, daß der typische Bau der Zelleinschlüsse erst durch Färbung zur Geltung gelangt, und die Struktur des Kernes durch sein Verhalten Farbstoffen gegenüber charakterisiert ist. Mag man auch Färbemethoden noch so großen Wert zuschreiben, so erscheint es keineswegs berechtigt, auf Grund des Färbungsvermögens allein sichere

[1]) Gilchrist, Protozooninfection of the skin, John Hopkins Hospital Reports 1897.

[2]) E. Cohn, Dermatitis coccidioides. Hygienische Rundschau 1904.

[3]) British Medical Journal, January 1904.

Schlüsse zu ziehen. Übrigens scheinen keineswegs alle Sporozoen das von Feinberg als typisch bezeichnete Verhalten im Bau und in Färbbarkeit aufzuweisen. Lubarsch hat darauf aufmerksam gemacht, daß das Coccidium oviforme des Kaninchens, über dessen Fähigkeit, Gewebswucherungen nach Analogie der echten Geschwulstbildung hervorzurufen, die Meinungen geteilt sind, keine färberischen Differenzen gegenüber den Wirtszellen aufweist.

Ist somit keines der für die parasitäre Natur der Zelleinschlüsse vorgebrachten Momente beweiskräftig, so ist die Frage zu erwägen, welcher Herkunft diese Körperchen sind und was sie bedeuten; die meisten Nachuntersucher haben sich mit der Lösung derselben beschäftigt. Die Wiederkehr ein und derselben typischen Form, die Art ihres Vorkommens zeigt, daß wir es keineswegs mit den gewöhnlichen Formen der Degeneration zu tun haben. Daß sie nicht durch die Fixation und Härtung entstandene Kunstprodukte sind, läßt sich an frischen Objekten durch Zusatz von etwas Neutralrot oder einer Anilinfarbe nachweisen; allerdings bewirkt die Härtung ihr schärferes Hervortreten. Durch Verfolgung der Entwicklungsstadien kam Nösske zur Auffassung, daß dieselben Vacuolen darstellen, deren gerinnungsfähiger Inhalt Veränderung einginge und so das typische Bild hervorbrächte. Auch in meinen Präparaten ließen sich die verschiedenen Stadien, die Nösske beschreibt, nachweisen; andererseits fand ich aber auch derartige kleinste, mit Plasmafarben färbbare Kugeln auch in nicht karzinomatösem Gewebe, ohne daß ich jedoch eine Weiterentwicklung derselben zu größeren typischen Gebilden beobachten konnte.

Eine große Bedeutung für die Frage der Selbständigkeit der Zelleinschlüsse ist dem Nachweis einer Membran beigelegt worden.

An den kleinsten Gebilden, die mehr durch ihre Kugelgestalt und einen geringen Farbenunterschied vom Protoplasma sich abheben, läßt sich meist nichts von einer doppelt konturierten Membran nachweisen; erst beim Größerwerden der Körperchen und namentlich in dickeren Schnitten tritt eine solche deutlich auf, besonders in den von Feinberg als Pansporoblasten bezeichneten Elementen. Ihre Konturen können

infolge einer Retraktion des Inhalts der Bläschen oder durch einen auf das umgebende Protoplasma ausgeübten Druck deutlich geworden sein: erscheint doch bei kleineren Körperchen, wie Embden und Apolant gezeigt haben, an dieser Membran der äußere Kontur undeutlich, nur als ein nach dem Protoplasma hin verblassender Hof.

Ein anderer Bildungsmodus soll nach diesen Autoren darin gegeben sein, daß der Kern oder Teile des Kernes sich in typische Zelleinschlüsse umwandeln. Bei Beteiligung des ganzen Kerns würde das zentrale Korn aus dem Nucleolus entstehen. Diese Umwandlung ist aber offenbar eine sehr seltene, da in den meisten Fällen mit gut charakterisierten Zelleinschlüssen der Kern nachzuweisen ist, oft allerdings in seiner Form und Größe bedeutend verändert. Irgendwelche Anhaltspunkte für diese Art der Entstehung konnte ich aus meinen Präparaten nicht finden. Eine dritte Bildungsart, welche Apolant und Embden schildern, wäre die Entstehung von Einschlüssen im Zellkern ohne Beteiligung des Nucleolus, offenbar eine Vacuolenbildung, ähnlich der von Nösske am Protoplasma beschriebenen. Honda fand in seinen Untersuchungen nichts analoges, und auch ich konnte in keinem Falle Einschlüsse oder Andeutung von solchen in den Kernen nachweisen. Als vierte Art der Entstehung von Einschlüssen gilt der Austritt des Nucleolus aus dem Kern, auf den Nöggenath zuerst hingewiesen hat. In einem Fall von Mammakarzinom mit ziemlich kleinen Zellen konnte ich wohl diesen Austritt beobachten, doch gelang es mir ebenfalls nicht, die Umwandlungen solcher ausgetretenen Kernkörperchen in richtige Zelleinschlüsse zu verfolgen. Erscheint auch im angrenzenden Protoplasma zuweilen ein Hof, so ist dieser gegen das übrige Protoplasma keineswegs so scharf abgegrenzt, wie bei den typischen Einschlüssen, und auch das zentrale Korn ist wegen seiner Größe und scharfen Grenzen von dem Kernpunkt wesentlich verschieden.

Bei der Beschränkung des Vorkommens zahlreicher Zelleinschlüsse auf Drüsenkarzinome konnte daran gedacht werden, daß das Auftreten derselben in irgend einem Zusammenhang mit der in manchen Karzinomzellen erhalten gebliebenen, durch

die Geschwulstbildung veränderten sekretorischen Tätigkeit der Zellen stehen könnte. Im Hinblick auf diese Möglichkeit untersuchte ich die Epithelien von Drüsen, welche sich in verschiedenen Stadien der Tätigkeit befanden, bald in gesteigerter, bald in geschwächter. So prüfte ich die Niere eines Kaninchens, das intravenös 0,4 g Coffein erhalten hatte, konnte aber in derselben ebensowenig solche Einschlüsse finden, wie in einer als Vergleichsobjekt dienenden normalen Niere. Ebenso erfolglos war die Untersuchung von Speicheldrüsen von Kaninchen, die mit Atropin oder Pilocarpin vergiftet wurden; die Drüsen der anderen Seite waren zuvor exstirpiert, um als Kontrollobjekte zu dienen.

Auf einen anderen Entstehungsmodus von Zelleinschlüssen, die die typische Form der Plimmerschen Körperchen besitzen, hat Spirlas hingewiesen. Durch intraperitoneale Injektion von verschiedenen, positiv chemotaktisch wirkenden Substanzen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen konnte er nach 24—50 Stunden in den Lymphocyten Einschlüsse erzeugen, die, den Anforderungen Feinbergs entsprechend, deutliche Membran und ein zentrales Korn mit aufgerücktem Protoplasma aufwiesen; es würde diese Form den Pansporoblasten entsprechen. Bei Wiederholung der Versuche Spirlas traf ich in den Leukocyten des peritonealen Exsudats eine große Anzahl Vacuolen, die sich entweder gar nicht oder nur schlecht färbten; ein zentrales Korn, das Protoplasmafarbe annahm, konnte ich nur in einzelnen finden; in anderen Vacuolen traf ich zuweilen solche zentralen Körperchen, die intensiver mit Kernfarben sich färbten und als Reste von Leukocyten anzusprechen waren.

Von einer ähnlichen Metachromasie gegenüber Anilinfarben, wie sie die Zelleinschlüsse in Karzinomzellen zeigen, konnte ich nichts beobachten, und auch Spirlas sagt nichts hierüber aus. Ein weiterer Unterschied dieser Verdauungsvacuolen gegenüber den typischen Gebilden in Geschwulstzellen scheint mir im Verhalten der Membran gegeben zu sein. So scharf sich diese Vacuolen auch an frischen Präparaten gegen das umgebende Protoplasma abgrenzen, so ist nach der Härtung in Alkohol nie eine Membran zu beobachten. Dagegen tritt, wenn

auch nur angedeutet, eine solche bei Fixation der Präparate durch Hitze oder Hermannsche Flüssigkeit auf, da hierdurch stärkere Schrumpfung der zelligen Elemente bewirkt wird.

Das Wesen der Zelleinschlüsse und namentlich ihr häufiges, ja beinahe ausschließliches Vorkommen in Karzinomen hat bisher eine eindeutige Erklärung nicht gefunden; immerhin liegt kein Grund vor, dieselben als Parasiten aufzufassen und ihnen eine ätiologische Rolle für die Entstehung der Karzinome zuzuschreiben, da keines der hierfür vorgeführten Argumente als beweisend für eine solche Annahme gelten kann.

XXII.

Die Protozoen des Scharlachfiebers.

(Aus dem städtischen Krankenhaus in Philadelphia und dem Stadt-Krankenhaus in Boston.)

Von

Dr. Charles W. Duval.

(Hierzu Taf. X und XI.)

Die Entdeckung Mallorys[1]) im Jahre 1903 von besonderen protozoenähnlichen Zellen in der Haut von Scharlachleichen und vor allem seine Mitteilung, daß er bestimmte Formen in den Lymphgefäßen und -spalten des Corium, dicht unter der Epidermis und auch zwischen den Epidermiszellen gefunden hätte, veranlaßte mich, nach solchen Zellen das frische Serum Scharlachkranker zu untersuchen. Ich war der Ansicht, daß solche frei in den intercellularen Lymphspalten liegenden, vielleicht ein Entwicklungsstadium eines Protozoon darstellenden Zellen sich auch künstlich in den Inhalt einer Hautblase ziehen lassen müßten.

Mallorys Erklärung dieser Zellen beruhte auf ihrer Form, Struktur und Färbung. Diese Beobachtungen veranlaßten ihn, im Verein mit der Tatsache, daß die Zellen nur bei Scharlachfieber gefunden wurden, zu glauben, daß hier nicht nur

[1]) Scarlet Fever: Protozoon-like bodies found in four cases, Journal Medical Research Vol. X.

Entwickelungsstadien irgend eines Protozoon vorlagen, sondern daß dieses Protozoon eine ätiologische Bedeutung für das Scharlachfieber hätte.

Während des verflossenen Sommers[1]) hatte ich durch die Unterstützung des Direktors des Sanitätsamtes in Philadelphia, Dr. Edward Martin und des Abteilungsvorstehers Dr. A. C. Abbott Gelegenheit, in dem städtischen Krankenhause in Philadelphia Studien über das Scharlachfieber anzustellen. Auch an dieser Stelle möchte ich beiden meinen verbindlichsten Dank dafür aussprechen; ohne ihre Erlaubnis und Hilfe wäre mir die Arbeit unmöglich gewesen. Auch Dr. Councilman und Dr. Mallory, die meine Präparate durchgesehen und meine Untersuchungen gefördert und beurteilt haben, meinen ergebensten Dank.

Die Arbeit bestand hauptsächlich in der mikroskopischen Untersuchung von Zellen, die sich im Serum frisch erzeugter Hautblasen fanden. Im ganzen untersuchte ich 18 Fälle; in 5 derselben fand ich zwischen den Zellen protozoenähnliche Gebilde und zwar in den zuletzt untersuchten. Der Grund dafür, daß ich sie in einer so großen Anzahl von Fällen nicht gefunden habe, mag wohl in der unvollkommenen Untersuchungsmethode in der ersten Zeit liegen.

Die Mehrzahl der Gebilde war in Struktur und Form mit den von Mallory beschriebenen identisch. Außerdem enthielt das Serum in größerer Mannigfaltigkeit bestimmte amöboide Formen. Sphärische segmentierte Formen fanden sich in 3 der 5 Fälle. Einer derselben, ein 2jähriges Kind, bei dem alle Formen in großer Zahl im Serum gefunden waren, starb am 5. Tage der Krankheit und kam nachher zur Sektion. Die histologische Untersuchung der Haut ließ zahlreiche Herde mit Protozoen erkennen, die den vor dem Tode im Serum gefundenen vollständig gleich waren. Indessen soll nicht unerwähnt bleiben, daß die im Serum gefundenen Formen besser erhalten waren. In der Haut ließen sie sich deutlich im Cytoplasma

[1]) Auch an dieser Stelle möchte ich den Leitern und der Verwaltung des Bostoner Stadt-Krankenhauses meinen Dank dafür aussprechen, daß sie mich durch Gewährung eines Urlaubs instand setzten, das Material, auf dem die Arbeit beruht, zu erhalten.

der Epithelzellen sowie frei in den Lymphspalten des Corium nachweisen. Dies war der einzige Fall, der eine histologische Untersuchung der Haut in Verbindung mit der Untersuchung des frischen Serums zuließ.

Die Protozoen wurden in Hautblasen gesunder Personen nicht gefunden, auch ließen sie sich niemals in Blasen nachweisen, die über chemisch geschädigter Haut künstlich erzeugt waren. Dieses Experiment wurde an mir und einem meiner Kollegen im Bostoner Stadt-Krankenhaus angestellt: die Haut zuerst durch Eisessig verletzt, dann mehrere Tage hintereinander über dem geschädigten Bezirk Blasen erzeugt und der seröse Inhalt untersucht.

Die Erfahrung lehrte bald, daß die Blasen mit für die Untersuchung brauchbarem Inhalt schnell hervorgerufen werden mußten. Die alten Blasen, die länger als 20—30 Minuten zu ihrer Entwickelung brauchten, enthielten regelmäßig noch Blut und Gewebszellen.

Technik.

Ein Stück steriler Watte von der Größe eines Kreises von 2 cm Durchmesser wurde mit Aqua ammonii fortior getränkt und fest auf den ausgewählten Bezirk der Haut aufgelegt. Ungefähr nach 2 bis 5 Minuten oder sobald der Patient ein Stechen fühlte, wurde die Watte entfernt. Dann erschien die betreffende Hautstelle blaß. Das zeigte den Beginn der Trennung der äußeren Hornschicht an. Blieb die Watte längere Zeit liegen, nachdem das Gefühl des Brennens eingetreten war, so fanden sich stets Blutkörperchen und Gewebszellen in der Blase. Wirkte das Ammoniak ein, bis die Haut hyperämisch wurde, so trat überhaupt keine Blase auf. Sofort nach Entfernung der Watte wurde die blasse Stelle sorgfältig mit einer dünnen Schicht sterilen Vaselins bedeckt. Das Vaselin wurde darauf gelassen, bis die Blase, die sich sofort zu erheben beginnt, vollständig entwickelt war. Dies geschieht in 5 bis 6 Minuten. Das Vaselin wurde mit 5 bis 10 Tropfen Xylol, die direkt darauf geträufelt werden, entfernt. Das ablaufende Xylol wurde mit Watte aufgefangen, die direkt an die Basis der Blase gehalten wurde. Nachdem die Stelle in dieser Weise gereinigt war, wurde sie rasch trocken und bildete nun eine klare transparente Epidermisdecke über der umschriebenen Blase. Ihre Größe stand im Verhältnis zu der ursprünglich bedeckten Hautstelle. Eine solche Blase enthielt ein klares strohfarbenes Serum ohne Blutkörperchen und ohne Leukocyten. Die Flüssigkeit wurde sofort vermittelst einer gebogenen sterilen Glaspipette abgelassen. Das eine Ende derselben war in ein Kapillarrohr ausgezogen und zugeschmolzen, das andere Ende mit Watte verstopft. An dem gebogenen Teil der Kapillaren befand sich eine kleine

Ausweitung zur Aufnahme des Blaseninhalts. Das zugeschmolzene Kapillarende wurde nun abgebrochen und die Spitze in die Basis der Blase eingestochen, und zwar in die nach oben liegende Seite, um nichts von dem Serum zu verlieren. Durch die kapillare Anziehung füllte sich der Bulbus schnell an. Um die Blase vollkommen ablaufen zu lassen, wurde leicht an dem freien Ende der Pipette gesogen. Die Blase fiel darauf zusammen und die abgehobene Epidermisschicht kam wieder in ihre ursprüngliche Lage zurück. So war die Operation beendet, ohne daß die Haut verletzt wurde.

Diese Art und Weise Serum frisch zu erhalten. war einfach und bereitete keine Schmerzen. Nur ein geringes Beißen trat bald nach dem Auflegen der Watte auf die Haut auf, es hörte aber sofort nach Entfernung der Watte und beim Aufstreichen des Vaselins auf. Nach Entnahme des Serums in der beschriebenen Weise reichten wenige Tage hin, um alle Zeichen des Eingriffs verschwinden zu lassen.

Das in dem Kapillarrohr aufgefangene Serum wurde sofort für die waitere Untersuchung zurechtgemacht. Das dünne Ende der Kapillare wurde jetzt abgebrochen, und zwar oberhalb der Stelle, die mit der Haut des Patienten in Berührung gekommen war. So wurde eine zufällige Verunreinigung mit Schmutz oder Epithelzellen vermieden. Ein kleiner Tropfen aus der Kapillare wurde auf ein größeres gereinigtes Deckglas gelassen und auf demselben vermittelst eines Glasstabes mit leicht verdicktem Ende gleichmäßig verteilt. Sobald das Glas trocken war, wurde es mit der von Wright modifizierten Jenner-Leischmann-Färbung behandelt. Dabei besorgt der Methylalkohol die Fixation. Das Deckglas wird mit der Farbe übergossen, die Anzahl der dazu nötigen Tropfen wurde notiert. War das Glas nach 1 bis 2 Minuten trocken, so wurde die gleiche Anzahl Tropfen destillierten Wassers hinzugesetzt. Die so gelöste Farbe blieb 10 bis 15 Minuten darauf. Dann wurde das Deckglas noch in destilliertem Wasser abgespült, so schnell wie möglich lufttrocken gemacht und in Xylolbalsam eingebettet.

Mit dieser Methode färben sich die Eiweißkörper im Serum dunkel rosa, die Kerne der Epithelzellen dunkel purpur und ihr Protoplasma zart rosa. Die in Frage stehenden Gebilde färben sich deutlich und scharf zart blau. Daran kann man sie erkennen. Abgebrochene Stücke von Protoplasma und fragmentierte Kerne von Epithelialzellen und Leukocyten behalten die Färbung der unversehrten Zellen bei; daher lassen sie sich nicht leicht mit den Protozoen verwechseln.

Die Untersuchung der Präparate erfordert vollkommenste Beleuchtung und die besten Immersionslinsen und Oculare (Zeiss, Öl-Immersion 2 mm, Ocular 4).

In dem Serum, das später als 20 Minuten nach Applikation des Ammoniaks aufgefangen war, fanden sich rote Blutkörperchen und Leukocyten; nach 30 bis 40 Minuten schon in reichlicher Menge. Dann wurden die parasitischen Gebilde dadurch schon verdeckt oder vielleicht schon beeinträchtigt.

Zur Erzeugung rasch entstehender Blasen schien Ammoniakwasser das allein brauchbare Reagens zu sein. An mir und einigen meiner Kollegen wurden mit anderen Mitteln Versuche angestellt, mit Chloroform, heißem Wasser, Kantharidin, Essigsäure und durch Brennen mit dem Eisen, bald in der einen, bald in der andern Weise Blasen zu erzeugen. Die Verletzungen waren dabei zu tief, verursachten Schmerzen oder sie brachten entzündliche Reaktionen mit sich, so daß sofort mit dem Austritt von Serum auch zellige Elemente sich im Exsudat fanden; deswegen wurden diese Methoden als unbrauchbar aufgegeben.

Der große Vorteil der oben beschriebenen Methode gegenüber der Excision von Hautstückchen, wie sie von Dermatologen bei ihren Untersuchungen so oft angewendet wird, besteht darin, daß das erhaltene Serum von einem Hautbezirk stammt, der vielmals größer ist als das möglicherweise herauszuschneidende Hautstück sein würde. Und nachdem Mallory seine „Gebilde" in bestimmten Herden gefunden hatte, war es bei einer größeren Anzahl von Fällen sicherlich von Einfluß für den positiven Befund, daß wenigstens ein größerer Hautbezirk untersucht werden konnte.

Beschreibung der Gebilde.

Gegenwärtig ist so wenig über die Lebensgeschichte von Mallorys „Cyclaster scarlatinalis" bekannt, daß es am besten ist, man teilt die im Serum gefundenen Körper nach ihrer Struktur in verschiedene Gruppen, um sie bequem beschreiben zu können, ohne damit etwas über ein etwaiges Entwickelungsstadium präsumieren zu wollen.

Im allgemeinen entsprechen die Gebilde mit wenigen Ausnahmen den von Mallory beschriebenen Formen. Geringe Größen- und Strukturunterschiede bringen notwendigerweise die verschiedenen Konservierungsmethoden mit sich. Möglicherweise sind einige dieser Unterschiede das Resultat der Ammoniakwirkung, beweisen kann man es aber nicht. Nachdem ich nun aber eine große Zahl von Protozoen beobachtet habe, und zwar ohne daß sie durch Gewebszellen verdeckt waren, konnte ich mich schließlich davon überzeugen, daß gewisse Unterschiede in Form und Struktur konstant vorhanden waren. Ich bin daher zu dem Schluß gezwungen, daß die Strukturen, die Mallory in Zeichnungen vorgelegt hat, vielleicht nicht ausreichend in seine 2 Gruppen klassifiziert werden dürften.

Die Mehrzahl der „Gebilde" variiert in Größe von 2 bis 8 μ. Wenige der größeren Formen erreichen 14 μ Länge. Sie

zeigen eine Reihe von Formen mit bestimmter Struktur. In bezug auf Bestimmung und Struktur sind die im frischen Serum gefundenen „Gebilde“ deutlicher als die in der Haut gefundenen. Nach der Färbungsintensität ihrer Granula und ihres Reticulum werden sie wiederum besser als individuelle Einheiten betrachtet.

Die erste Gruppe besteht aus kurzovalen und geschwänzten Gebilden. Die ovalen Formen haben 1 bis 2 μ Durchmesser. Im Zentrum kann man eine stärker gefärbte Substanz erkennen. Die schwanzförmigen haben ein plumpes Ende und einen spitz zulaufenden, schwanzähnlichen Fortsatz. Sie sind regelmäßig konturiert. Das dicke Ende oder der Kopf enthält 1 bis 3 dunkle Bänder, die voneinander durch heller homogene Substanz getrennt sind. An dem äußersten Ende des Schwanzes befindet sich ein deutliches Granulum. Es ist möglich, daß eine oder auch die beiden Formen als früh entschlüpfte Produkte der segmentierten „Gebilde“ anzusehen sind (vergl. Taf. X, XI, Fig. 1). Noch andere Formen zeigen ganz dieselbe Gestalt wie der ovale Typus. Sie unterscheiden sich jedoch dadurch, daß sie größer sind, und so kann ihre Struktur besser verstanden werden. Sie sind zwischen 3 und 6 μ groß. Sie lassen sich präzis definieren und erscheinen stets runzlich. In dem breiten Ende befindet sich ein deutlich hellerer Fleck, der in seinem Zentrum ein stark gefärbtes Körperchen zeigt. Um diesen hellen Fleck herum liegt eine Reihe dunkel gefärbter Granula. Sie sind größer und regelmäßiger angeordnet als die den übrigen Zelleib füllenden, welche zwar deutlich zu unterscheiden, aber kleiner und weniger stark gefärbt sind. An der anderen Seite der Zelle liegt eine kleine Vacuole (vergl. Taf. X, XI, Fig. 14).

Eine andere Gruppe von „Gebilden“ besteht aus elliptischen Formen von 7 bis 10 μ Durchmesser. Ihre Struktur wird von einem dichtmaschigen Reticulum mit bestimmter Anordnung gebildet, das gibt dem Körper gleichsam ein lobuläres Aussehen. Da, wo die Fäden des Netzwerkes sich kreuzen, liegt ein dunkler gefärbter Knotenpunkt. Im Innern zeigen die Gebilde 2 oder mehr sehr helle Flecke. Bei genauer Untersuchung zeigen sich diese mit einem zarteren und weitmaschi-

geren Netzwerk bedeckt. Meist liegen in der kleinen Achse dicht beieinander und exzentrisch 1 oder 2 dunkel gefärbte Granula, von einer helleren Zone umgeben (vergl. Taf. X, XI, Fig. 16, 17).

Eine dritte Gruppe läßt sich wegen ihrer Amöbenform abgrenzen: hier bestehen beträchtliche Unterschiede in Form und Größe. Die größeren Gebilde messen in ihrer Länge 14 μ, am häufigsten ist die Birnenform. Einige enthalten eine große und eine kleine Vacuole, die größere nimmt gewöhlich mehr als ein Drittel des ganzen Körpers ein. Mit Ausnahme der hellen Räume haben die Gebilde einen fein granulierten Leib ohne bestimmte Zeichnung (vergl. Taf. X, XI, Fig. 12).

Eine weitere Gruppe besteht aus rautenförmigen Gebilden. Sie setzen sich aus kleineren, unregelmäßig geformten Abschnitten zusammen, im Zentrum eines jeden Abschnitts liegt ein dunkler gefärbtes Körperchen. Andere hierher gehörende Gebilde haben einen ähnlichen inneren Aufbau, aber keine zentralen Granula.

Die fünfte Gruppe kann als die am meisten ausgeprägte angesehen werden. Die Körper messen 4 bis 6 μ im Durchmesser und entsprechen in Gestalt und Aufbau den von Mallory beschriebenen „Rosetten". Sie haben ein undeutliches Zentrum, eine dunkel gefärbte Peripherie, welche mit mathematischer Genauigkeit in 20 bis 22 kleine Kugeln eingeteilt ist. Dieser sphärische Eindruck ist klar, aber die einzelnen Strukturverhältnisse wechseln in bezug auf Deutlichkeit und Färbbarkeit. Diejenigen, bei denen die Struktur am deutlichsten ist, sehen aus wie kleine Blasen mit einem dunklen Granulum in ihrem Zentrum. Auch die zentrale Masse macht den Eindruck, als wäre sie aus Kugeln zusammengesetzt. In einigen Exemplaren liegt ein deutliches dickes Granulum in dem zentralen Bezirk.

Es ist natürlich, daß die Abbildungen, welche dieser Beschreibung beigegeben sind und aus Zeichnungen und Photographieen bestehen, in verschiedener Weise erklärt werden können.

Erstens kann eine Kugel aus einer Anzahl kleiner gleichgroßer Kugeln zusammengesetzt sein, jede mit einem zentralen

Granulum versehen. Im Zentrum wird die Struktur durch die Übereinanderlagerung mehrerer Schichten undeutlich, nur die am Rande in einer Horizontalebene gelegenen Elemente lassen sich einzeln deutlich scharf einstellen.

Oder es kann ebensogut ein Bild dargestelt werden von einer Kugel, die aus einer Anzahl birnförmiger Elemente zusammengesetzt ist, die von ihrem Zentrum radiär ausstrahlen. Das ist nach meiner Ansicht die gewöhnliche Zusammensetzung der Rosetten. Meistenteils sieht man einige Gebilde, die gerade in der Trennung begriffen sind oder sich schon in eine Zahl solcher birnförmiger Körper getrennt haben. Außerdem zeigen einige von Mallorys histologischen Präparaten die Zerteilung der Rosetten, eine deutliche radiäre Segmentation.

Daneben gibt es wenige Formen, die nicht in die oben beschriebenen Gruppen hineinpassen und besonders beschrieben werden müssen.

Eine davon ist nierenförmig, mit einem schwanzförmigen Fortsatz; sie besteht aus einem grobmaschigen Reticulum. Der Umriß ragt scharf hervor, die Vorsprünge sind regelmäßig angeordnet. Die hieraus resultierenden Einbuchtungen sind dicker und stärker gefärbt. Am inneren Aufbau beteiligen sich noch dunkle Granula, die an Fäden sitzend, regelmäßige Reihen bilden. Exzentrisch liegt ein Haufen dicht stehender sehr dunkler Granula, die in ihrer Anordnung einen Kern hervortäuschen. Der Fortsatz besteht aus zarten dunklen Körnchen mit einem größeren stärker gefärbten an dem äußersten Ende (siehe Taf. X, XI, Fig. 18).

Ein anderer eigentümlich gebauter Körper ist in seinem größten Durchmesser 14 μ lang. Bei grober Betrachtung gleicht er einem Beil. Er scheint während der amöboiden Bewegung fixiert worden zu sein. Hauptsächlich besteht er aus einem dichtmaschigen Reticulum. Im Längsdurchmesser des Stiels der Axt trifft man auf 3 kreisförmige Figuren, deren jede im Zentrum eine dunkle Masse hat, um welche herum, regelmäßig angeordnet, stark gefärbte Granula liegen. Ob diese Figuren innerhalb des Gebildes segmentierte Sphären sind, oder ob sie die vertikal stehenden Pseudopodien darstellen, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Die erstere Erklärung scheint

jedoch die bessere zu sein. Die Ähnlichkeit dieser Einschlüsse mit den kleineren sphärischen Strukturen ist auffällig und verleitet einen zu glauben, daß die Rosetten durch innere Differenzierung des amöboiden Typus gebildet werden (vergl. Taf. X, XI, Fig. 19).

Eine dritte Form, die eine besondere Beschreibung verdient, ist 10 μ lang. Sie ist längsoval, mit einem deutlichen Querband, das aus Granula besteht und ein schiefes Kreuz über ihrer Mitte bildet. Die eine Seite der Struktur scheint das Gegenstück der andern zu sein. Der Eindruck einer beginnenden Teilung des Körpers wird hervorgerufen durch eine Einschnürung, die an dem einen Ende des kleinen Durchmessers liegt. Jederseits von dem Querband liegen große helle Räume. Das Band wird von plumpen Granula gebildet, die in gleichem Abstand voneinander in zwei getrennten Reihen stehen. Die Reihen, welche die äußere Begrenzung nach den hellen Räumen hin bilden, sind auffällig deutlich und regelmäßig angeordnet (vergl. Taf. X, XI, Fig. 13).

Nach dieser, meiner Ansicht nach, unvollkommenen Schilderung, welche den dazu gehörenden Präparaten sicherlich nicht gerecht wird, erheben sich in bezug auf die Gebilde folgende Fragen von selbst:

I. Sind es Protozoen?

II. Wenn dem so ist, lassen sie sich zu einem partiellen oder vollständigen Entwickelungskreis anordnen?

III. In welchem Verhältnis stehen sie zum Scharlachfieber?

ad I. Ihre bestimmte und vollkommen regelmäßige Struktur, Form und spezifische Färbbarkeit; das Auffinden von 50 und mehr solcher „Gebilde“ in einem Tropfen frischen Serums, das keine anderen Zellen enthält; das Auffinden vieler gleicher Formen bei einem Falle sowohl wie bei verschiedenen Fällen; besonders aber die Reihen von Veränderungen, von den kleinen Gebilden anfangend bis zu den Rosetten, zusammen mit dem Auffinden ganz bestimmter amöboiden Formen: alle diese Tatsachen zwingen zu dem Schluß, daß es Protozoen sind. Es wäre ein zu merkwürdiger Zufall, wenn 2 gleiche Formen aus Kerntrümmern oder aus Stücken abgerissenen Protoplasmas

entstanden sein sollten. Andrerseits läßt sich aus den beigegebenen Photographieen erkennen, daß nicht die geringste Ähnlichkeit in Größe, Form oder Struktur dieser Gebilde mit den verschiedenen Blut- und Gewebszellen besteht.

ad II. Nach dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft über die Protozoen ist es nicht möglich, einen vollständigen Entwickelungszyklus für all die verschiedenen Formen zu konstruieren. Einzelne Formen lassen keine Erklärung zu. Das Endstadium in der Entwickelung der Rosette und ihre Segmentation, welche mit relativer Leichtigkeit verfolgt werden kann, stellt nur einen Teil des Zyklus dar. Während man im allgemeinen eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem Scharlachprotozoon und dem Malariaparasiten erkennen kann, sind manche Formen ganz verschieden.

ad III. Ich halte es für die Ursache des Scharlachfiebers, weil es im Serum und in der Haut während des ersten Eruptionsstadiums der Krankheit im Anschluß an Läsionen gefunden worden ist, nicht aber bei anderen akuten Exanthemen oder in normalem Serum, in normaler Haut.

Sektionsfall.

Während meiner Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, einen unkomplizierten Scharlachfall zur Sektion kommen zu sehen, es war der vierte Krankheitstag, und der Ausschlag stand auf seiner Höhe. Der Fall betraf ein 2jähriges Mädchen, das im städtischen Krankenhause in Philadelphia aufgenommen worden war. Zur Zeit der Sektion war der Körper noch mit einem hellen roten Ausschlag bedeckt. Man fand allgemeine Drüsenschwellungen, sonst nichts Besonderes bei makroskopischer Betrachtung. 2 Stunden nach dem Tode wurden die Stücke für die histologische Untersuchung in die konservierende Flüssigkeit getan. Die Fixation geschah in Zenkerscher Flüssigkeit, die Färbung mit Eosin und Methylenblau nach Mallory. Die mikroskopische Untersuchung zeigte protozoenähnliche Körper in kleinen Herden in der Brust, Bauch- und Armhaut. Sie entsprechen vollkommen den früher von Mallory beschriebenen und dem vor dem Tode im Serum desselben Falles gefundenen.

Zusammenfassung.

Die Resultate meiner bisherigen Scharlachfieber-Forschungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

I. Es gibt eine brauchbare Methode, eine schnell entstehende Blase zu erzeugen, die in hinreichender Menge blut- und zellenfreies Serum enthält, so daß man eine gründliche Untersuchung daran vornehmen kann. Starkes Ammoniakwasser hat sich als einziges Reagens erwiesen, das dieser Forderung genügt. Die Methode ist einfach; sie ist ungefährlich und macht keine Unbequemlichkeiten. Mit meiner Technik lassen sich größere Hautbezirke während des Lebens untersuchen als es sonst möglich war; sie ist brauchbarer als die histologische Hautuntersuchung, weil die Protozoen besser erhalten bleiben und nicht durch den Druck des sie umgebenden Gewebes verzerrt werden.

II. Mit dieser nunmehr ausgebildeten Methode untersuchte ich das Serum von 18 Scharlachfällen; 13 davon mit negativem Resultat. Bei 5 Fällen fand ich auf der Höhe des Ausschlags am 2. oder 3. Tage Gebilde, welche den von Mallory 1903 in der Haut beschriebenen vollkommen entsprachen. Mit der modifizierten Leischmannschen Farbe färben sie sich hellblau. Nach ihrer Größe, Struktur und Besonderheit in der Färbung lassen sie sich grob in 4 Gruppen einteilen:

1. Formen verschiedener Größe mit unregelmäßiger Gestalt. Sie färben sich hell und haben eine körnige Struktur. Ihre äußeren Konturen sind unregelmäßig und veränderlich; konstanter ist ihre innere amöbenähnliche Struktur.

2. Kugelige Formen von 3 bis 6 μ Durchmesser. Sie färben sich intensiver als die der Gruppe 1. Sie setzten sich zusammen aus Verbänden, deren Organisation und Bestimmung desto deutlicher wird, je weiter man von den kleineren zu den größeren Formen vorgeht. Sie entsprechen dem Stadium der Sporozoitenbildung der besser bekannten Parasiten.

3. Kleine ovale und kommaförmige Gebilde, die sich ebenso stark wie die Rosetten färben. Nach Größe und Form sind sie fraglos durch Segmentation der größeren Gebilde der Gruppe 2 entstanden.

studieren, da sie von der Pathogenese der gewöhnlichen Peritonealtuberkulose wesentlich abweicht.

Fangen wir in der Tat mit der Infizierungsart der Serosa an, so finden wir, daß die in Betracht kommende Form durch solche Tuberkelbazillen hervorgerufen ist, die frei in die Peritonealhöhle eintreten. Dieser Infektionsmodus ist für die Serosa nicht die Regel, vielmehr wählt sich das Tuberkelgift einen anderen Ort, der ihm bequemer paßt als die freie Oberfläche der Serosa. Nach unseren Erfahrungen über die Tuberkulose wissen wir, daß dieser infektiöse Prozeß eine exquisite Tendenz besitzt, sich den Lymphgefäßen entlang zu verbreiten, und demgemäß bieten auch in bezug auf die Peritonealtuberkulose die Lymphbahnen den Lieblingssitz der Affektion und ihren gewöhnlichen Verbreitungsweg von der Subserosa her stufenweise bis zu dem Serosagewebe. Die Verbreitnng durch die Blutbahnen ist seltener und fast regelmäßig für die Miliartuberkulose reserviert.

Es ist infolgedessen sehr wichtig, die beiden Prozesse voneinander zu unterscheiden, je nach dem Sitz der Entwicklung derselben. Denn während bei der gewöhnlichen Bauchfelltuberkulose das Serosagewebe sich gewissermaßen passiv zu der invadierenden Neubildung verhält, wird es bei der Form, bei der sich die Tuberkelbazillen frei in dem Bauchsack finden, direkt auf seiner Oberfläche angegriffen. Die Bezeichnung Implantationstuberkulose, zuerst von Orth[47] für diejenigen eigentümlichen tuberkulösen Neubildungen gebraucht, die nicht selten in den S. fundata des Beckenbauchfells sich einer Genitaltuberkulose sekundär anschließen, scheint mir am zweckmäßigsten, nicht nur um die äußere Gestalt und die Verhältnisse der Neubildung mit der übrigen Serosa zu charakterisieren, sondern auch um die Entstehung der Fortpflanzung des Tuberkelgiftes zu fixieren, im Gegensatz zu der gewöhnlichen Poritonealtuberkulose, die sich per continuitatem den Lymph- und Blutbahnen entlang oder durch das Bindegewebe selbst entwickelt.

Nachdem wir vorausgesetzt haben, daß die Implantationstuberkulose dadurch zustande kommt, daß das Tuberkelgift sich direkt auf der Serosaoberfläche ansiedelt, dürfen wir nun

erörtern, auf welchem Wege der Tuberkelbacillus in die Peritonealhöhle gelangen kann.

Der Tuberkelbacillus gelangt in den Bauchsack gewöhnlich von den Organen aus, die mit der Bauchhöhle in Beziehung stehen, und wesentlich auf zweierlei Weise: direkt und indirekt.

Direkt tritt er ein, wenn ein tuberkulöser Herd der Bauchorgane oder der Bauchwand infolge der Verkäsung durchbricht und seinen Inhalt in die Höhle ergießt. Dieser Fall, in der Darmwand relativ häufig, führt gewöhnlich zu viel schlimmeren Folgen als der einfachen Verbreitung des tuberkulösen Materials, da infolge der Kommunikation der Bauchhöhle mit dem Intestinallumen andere Bakterien und toxische Substanzen freien Zutritt zu der Peritonealserosa finden, so daß leicht eine septische Peritonitis die Folge ist, die zum Tode führt, ehe die Tuberkelbazillen sich auf der Serosa ansiedeln können. Es ist aber auch möglich, daß ein Geschwür infolge Durchbruchs nach der Peritonealhöhle zu entsteht, ohne daß auch zugleich eine Verbindung mit dem Darmlumen hergestellt wird; solche Geschwüre bilden sich namentlich durch Erweichung kleiner, beschränkter Herde, die den Endlymphbahnen entlang in den äußeren Darmwandschichten sich entwickeln. Der Wurmfortsatz, am häufigsten tuberkulös erkrankt, ist wiederum eine häufige Quelle von Tuberkelbazillen, ebenso die Mesenterialdrüsen, wodurch mit großer Leichtigkeit käsiges, infizierendes Material in die Bauchhöhle ausgesät wird. Auch von den übrigen Abdominalorganen aus kann die Serosa infiziert werden, vorausgesetzt, daß oberflächliche käsige Herde direkt in die Bauchhöhle durchbrechen. Es ist ja nicht notwendig, daß tuberkulöse Herde einen weiteren Umfang besitzen und von irgendwelchen, von der Serosa überdeckten Organen herstammen: das Bauchfell selbst kann mit erweichten Knoten der gewöhnlichen Tuberkulose versehen sein und das Implantationsgift für andere gesunde Stellen abgeben.

Die Genitalorgane, namentlich die weiblichen, sind eine häufige Quelle von tuberkulösem Material, hier liegen die günstigsten Verhältnisse für eine Fortpflanzung der Tuberkulose in dem Recessus recto-uterinus und utero-vesicalis, erstens

wegen der topographischen Beziehungen dieser Räume mit den Tuben und Eierstöcken, zweitens ist von letztgenannten Organen aus die Mischinfektion durchaus selten, so daß die tuberkulöse Neubildung ungestört zur weiteren Entwicklung gelangen kann.

Wir wollen uns hier mit der Andeutung dieser Infektionsmöglichkeit von den Genitalorganen aus begnügen; die Frage, inwieweit die Beckenperitonealtuberkulose eine der Genitaltuberkulose sekundäre ist oder umgekehrt, wurde von verschiedenen Seiten in der Literatur erörtert, namentlich von den Gynäkologen, die sich damit eingehend beschäftigt und verschieden darüber ausgesprochen haben.

Indirekt gelangen die Tuberkelbazillen durch die lymphatische Strömung in die Serosa.

Als Ausgangspunkt kommt hier wieder der Darm in erster Linie in Betracht. Vom Darm aus, wie bekannt, verbreitet sich das tuberkulöse Gift durch die verschiedenen Schichten der Darmwand bis zu dem Peritonealblatt, wodurch die gewöhnliche Peritonealtuberkulose entsteht, und vom Darm aus erreichen gewöhnlich die Tuberkelbazillen vermittelst der Lymphströmung die Bauchhöhle.

Wir erinnern nur beiläufig an die Häufigkeit der tuberkulösen intestinalen Prozesse bei den Phthisikern, die leicht eine Vorstellung davon geben, wie oft durch den Darmweg die Infektion auf die Serosa gelangen kann, so daß fast regelmäßig die Peritonealtuberkulose einer entweder in Aktivität oder in Heilung begriffenen Darmtuberkulose sich anschließt.

Abgesehen von der akuten Miliartuberkulose, bei der das Bauchfell, ebenso wie die übrigen Organe, die Infektion einer hämatogenen Herkunft verdankt, sind in der Literatur aber noch einige Fälle erwähnt (Borschke[4], Vierordt[68] u. a.), bei denen keineswegs Darmveränderungen nachzuweisen waren, auf die eine Peritonealtuberkulose sich zurückführen ließ.

Ein direkter Durchgang der Tuberkelbazillen durch die Darmwand ohne Verletzung der Mucosa, wenn auch in kindlichem Alter (Behring) den speziellen anatomischen Verhältnisse gemäß möglich, ist bei Erwachsenen nicht wahrscheinlich, und beim Fehlen von Veränderungen im Darm nach

genaueren makro- und mikroskopischen Untersuchungen wird unsere Aufmerksamkeit eher auf diejenigen anderen Organe gelenkt, die irgendwie Tuberkelbazillen der lymphatischen Strömung nach dem Peritonaeum liefern können.

Es sind ja bei der Implantationstuberkulose nur selten einzelne Möglichkeiten gegeben; vielmehr kann die Infektion zu gleicher Zeit von verschiedenen Organen ihren Ausgangspunkt nehmen. Denn es handelt sich gewöhnlich um Fälle, wo die Tuberkulose einen chronischen Verlauf gehabt hat und eine weite Verbreitung in dem Körper möglich geworden ist. Fragen wir uns nun: auf welche Weise kann die lymphatische Strömung Tuberkelbazillen in die Bauchhöhle transportieren?

Durch die Einmündung der Lymphbahnen in die serösen Höhlen wird das hydrauliche Gleichgewicht der Gewebssäfte dadurch erhalten, daß die Lymphe, sobald sich ein Hindernis irgendwelcher Natur der Säfteströmung entgegenstellt, in die nächste Serosahöhle zurückfließen kann. Schädliche Folgen einer Drucksteigerung oder einer Stauung auf die Gewebsernährung werden so verhindert.

Denken wir an diese Einrichtung und an die mannigfachen Verbindungen der Lymphgefäße, so läßt sich leicht verstehen, wie pathogene Substanzen sich peripherwärts durch die Lymphströmung verbreiten können, obwohl normalerweise die letztere eine zentripetale Richtung hat.

Auf die Wichtigkeit des retrograden Transportes morböser Keime vermittelst der Lymphe hat schon vor langer Zeit Recklinghausen[57] aufmerksam gemacht, und weitere Beweise haben Ponfick[58], Borschke[6] u. a. geführt. Der Mechanismus einer rückwärtigen Metastase läßt sich auf verschiedene Weise erklären.

Stellen wir uns z. B. vor, daß nicht weit von der Einmündung zweier Äste in einem größeren Lymphgefäß die Strömung behindert wird und die Lymphe zurückfließen muß, so ist die Folge davon, daß in die beiden Lymphgebiete nicht nur dieselbe Lymphe zurückströmt, die vorher abgesondert wurde, sondern eine Mischung von beiden Säften, die kurz zuvor sich versammelt haben. Ist eines der betreffenden Gebiete erkrankt. so liefert dasselbe pathogene Keime, die zuerst

bis zu der Gefäßabsperrung zentralwärts transportiert werden und dann mit der rückwärtigen Strömung in dem benachbarten Lymphgebiet sich verbreiten.

Eine Vermischung von normaler mit infizierter Lymphe ist jedoch nicht unbedingtes Erfordernis für die retrograde Infektion. Es kann ebenso vorkommen, daß normale Lymphe in Berührung mit einem septischen Thrombus gebracht wird, der seinen Sitz kurz vor der Einmündungsstelle eines benachbarten Gefäßes hat; Krankheitserreger werden dann abgeschwemmt und in dem betreffenden Gebiet ausgesät, wenn irgendwelches, auch momentanes Hindernis die Lymphe peripherisch zurückstaut. Wenn das Fortschreiten der Lymphe in den Lymphdrüsen selbst oder durch Okklusion der Vasa deferentia verhindert wird, sind die Folgen noch viel ausgesprochener. In dem speziellen Fall der Tuberkulose machen sich, gerade wegen der Vorliebe dieser Krankheit, sich auf den Lymphbahnen zu verbreiten, diese Gefäßabsperrungen als gewöhnliche Erscheinungen bemerkbar.

Die innigen Beziehungen der Lymphzirkulation des Darms mit derjenigen des Peritonaeums schaffen in außerordentlichem Maße die Möglichkeit, daß zu der Serosa, vermittelst der Lymphe, Tuberkelbazillen zugeführt werden, einer Lymphe, die einerseits vom Darm aus, andererseits vom Peritonaeum in die oberflächlichen Mesenterialdrüsen zusammenfließt.

Bleiben die Tuberkelbazillen längs der Lymphbahnen haften, so entsteht die gewöhnliche Bauchfelltuberkulose; gelangen sie aber bis in den Peritonealsack, so setzen sie sich auf dem Peritonaeum fest, wodurch die Implantationstuberkulose ihre Entstehung findet.

Auf dieselbe Weise gelangen auch die Tuberkelbazillen mit der rückläufigen Strömung von allen anderen Abdominalorganen aus, die mit der Serosa in Beziehung stehen, in die Bauchhöhle.

Genügen diese mannigfachen Verbreitungsweisen noch nicht, um in die Bauchhöhle Tuberkelbazillen zu bringen, so können letztere noch von der Pleurahöhle herkommen und auch hier wieder auf dem Wege der Lymphbahnen. Es ist schon längst nachgewiesen, daß das Zwerchfell kein imper-

meabiles Septum ist, vielmehr kommunizieren die beiden Höhlen miteinander, so daß morböse Prozesse durch das Diaphragma von der einen zu der anderen Kavität durchdringen können.

Es ist Recklinghausens[55] Verdienst, diese Kommunikationen zuerst hervorgehoben zu haben. Nach ihm sind zahlreiche Beiträge zu dieser Frage von verschiedenen Autoren beigebracht worden. Mannigfache Experimente haben gezeigt, daß nicht nur Flüssigkeiten, sondern auch Emulsionen von suspendierten feinen Körpern (chinesische Tusche, Amylumkörner, Zinnoberpulver, Sporen usw.), in üblicher Weise auf das Peritonaeum gebracht, die Pleuraoberfläche vermittelst der Lymphgefäße, die besonders am Centrum tendineum zahlreich sind, erreichen können. Die klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen stehen mit den experimentellen Resultaten völlig in Einklang. Ich erwähne hier nur die Arbeit von Tilger[68], der eine Kasuistik und eine ausführliche Literatur über die Frage der Beziehungen zwischen pathologischen Prozessen von Pleura und Peritonaeum angegeben hat.

Wenn aber die Kommunikation der beiden Höhlen längst und sicher festgestellt ist in der Richtung von der Bauch- nach der Thoraxhöhle, so war dagegen die Möglichkeit einer umgekehrten Richtung bis in letzter Zeit mehr hypothetisch angenommen als tatsächlich nachgewiesen. Recklinghausen selbst und andere Autoren haben umsonst versucht, den Beweis einer descendierenden Strömung nach der Pleurahöhle zu finden. Die negativen Resultate führten sogar Burckhardt[13] zu dem Schluß, daß das Zwerchfell ein vollständiges Septum sei, und die beiden Höhlen absolut unabhängig seien. Diese Annahme veranlaßte neulich Küttner[80], die Frage noch einmal gründlich zu studieren. — Auf Grund eingehender Experimente über das menschliche Zwerchfell ist es ihm gelungen, nicht nur die alten Resultate von Recklinghausen u. a. zu bestätigen, sondern den Beweis für die vermutete descendierende Lymphströmung zu bringen. Kurz zusammengefaßt lautet die Schlußfolgerung seiner Arbeit über die perforierenden Lymphgefäße des Zwerchfells folgendermaßen: Es existieren beim Menschen lymphatische Wege, die durch das Diaphragma die Lymphe von der Pleura nach dem Peritonaeum transportieren können:

und ebenso wie beim Peritonaeum sind auch in der Pleura diaphragmatica die Lymphgefäße, die der respektiven Kavität zugehörig bleiben, viel weniger an Zahl als diejenigen, die in die benachbarte Höhle münden: also die meisten Lymphgefäße am Zwerchfell sind kommunikante Bahnen.

Übrigens bemerkt Küttner, es sei nicht leicht zu bestimmen, inwiefern die perforierenden Lymphgefäße physiologisch für Absorption der Lymphe von der Pleura benützt werden. Denn normalerweise ist der mittlere Druck in der Thoraxhöhle ein negativer, während in der Bauchhöhle ein positiver herrscht. Infolgedessen ist die Druckdifferenz augenscheinlich keine günstige für eine Strömung nach abwärts, vielmehr ist das Umgekehrte der Fall. Küttner glaubt, daß eine descendierende Lymphströmung auch physiologisch möglich ist und erklärt das mit der Annahme, daß bei der expiratorischen Entfernung des Diaphragmas von der Leberoberfläche ein negativer Druck zwischen Zwerchfell und Leber zustande kommt. Dadurch wird die Lymphe in den letzten Phasen der Expiration von der Pleura nach dem Bauchfell aspiriert.

Wenn auch wir nicht ohne weiteres diese ingeniöse Hypothese von Küttner annehmen wollen, so liegen, meiner Meinung nach, in pathologischen Zuständen andererseits Faktoren, die eine absteigende Lymphströmung befördern können. Diese liegen in Veränderungen des Druckes in der Thoraxhöhle. Bei den pleuritischen Ergüssen z. B. kann der Druck, sobald die Flüssigkeit eine gewisse Höhe erreicht hat, auf die Zwerchfellsoberfläche offenbar ein positiver werden, und, wenn durchgängige Lymphbahnen vorhanden sind, ist die Möglichkeit eines Transportes von Tuberkelbazillen nach der Bauchhöhle gegeben. Andere physikalische Verhältnisse sind übrigens ebenso imstande, den normalen negativen Druck in dem Thorax beträchtlich zu vermindern, und zwar sind dies alle pathologischen Prozesse, die zur Volumzunahme und Elastizitätsabnahme der Lunge führen, welche Zustände eben bei der Tuberkulose oft in Betracht kommen.

Ob beim Menschen wegen der Statio erecta, die Tätigkeit der perforierenden Lymphgefäße des Zwerchfells viel mehr in Anspruch genommen ist als bei Tieren, läßt sich schwer

beweisen. Diese Vermutung ist allerdings zu berücksichtigen und kann vielleicht einigermaßen erklären, wie die Resultate, die experimentell bei Tieren gewonnen sind, nicht im Einklange stehen mit den Küttnerschen Resultaten beim Menschen. Letztere finden außerdem weitere Bestätigung nicht nur bei den klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen, sondern in dem positiven Nachweis von Bakterien (Beck[3]) in den Zwerchfellslymphgefäßen bei pleuritischen Erkrankungen.

Es sind damit die hauptsächlichsten Wege erwähnt, durch welche die Tuberkelbazillen die Peritonealhöhle erreichen können. Werden diese nicht wieder mit der Lymphe fortgeschafft, so setzen sie sich auf der Serosa fest und erregen die spezifischen Neubildungen. Obwohl die ganze Serosaoberfläche einen günstigen Nährboden für die Keime bietet, sind die topographischen Verhältnisse nicht gleichgültig für eine weitere Entwicklung der Neubildung, und zwar, wie es Weigert hervorgehoben hat, sind die Stellen bevorzugt, wo das Abwischungsvermögen der Därme nicht hinreicht und die spezifische Granulationsbildung vor den mechanischen Schädigungen geschützt ist.

Herrn Geh. Rat Prof. Orth verdanke ich die Anregung zum Studium der Implantationstuberkulose mit besonderer Berücksichtigung auf ihre Entstehung und ihre Beziehung zu der Frage der Wund- und Fremdkörperheilung am Peritonaeum.

Das von mir untersuchte Material stammt alles aus Leichen, die im Pathologischen Institut zu Berlin im Wintersemester 1903/04 seziert wurden, und zwar von zehn verschiedenen Fällen von Tuberkulose.

Es würde hier zu weit führen, wollte ich die Sektionsprotokolle beibringen. Auch hat es selbst wenig Zweck, die detaillierte anatomische Diagnose anzugeben. Wenn ich gesagt habe, daß bei allen zehn Fällen gleichzeitig Lunge und Darm tuberkulös erkrankt waren und von anderen Organen 5 mal die Milz, 2 mal die Leber, 3 mal die Abdominaldrüsen, und 2 mal die weiblichen Genitalorgane von der Krankheit betroffen waren, scheint mir dies zu genügen, um den Ursprung der Tuberkulose des Peritonaeums nach dem vorher Gesagten zu

verstehen. Was speziell die Erkrankung des Bauchfells betrifft, füge ich noch hinzu, daß 2 mal Flüssigkeit in der Höhle vorhanden war als Begleiterscheinung von allgemeinem Hydrops und Anasarca.

Jedes Mal wurden zur Untersuchung diejenigen eigentümlichen Knotenbildungen aufgehoben, die durch ihre oberflächliche Lage für die Implantationsform zu sprechen schienen.

In 7 von den untersuchten Fällen lagen die betreffenden Knoten spärlich und typisch lokalisiert auf der Serosa des kleinen Beckens, hauptsächlich in den natürlichen Ausbuchtungen, entweder auf dem parietalen oder auf dem visceralen Blatt des Bauchfells. Manchmal waren sie einzelne gut voneinander getrennt, aber sehr oft auch verschiedene kleine, ursprünglich separierte Neubildungen, die in der Weise zusammenflossen, daß ein oberflächlicher Gewebsbelag zur Beobachtung kam. Wir werden später jene Granulationsbildungen genauer beschreiben. In 3 Fällen war die Tuberkulose auf dem Bauchfell keine lokalisierte, vielmehr eine verbreitete, als Teilerscheinung einer allgemeinen Miliartuberkulose. Wenn auch in diesen Fällen die Implantationsform eine von der gewöhnlichen Bauchfelltuberkulose maskierte war, so lieferten diese im Anfang begriffenen spezifischen Granulationsbildungen nicht destoweniger lehrreiche Bilder. Natürlich wurden als Implantationstuberkulose immer nur diejenigen Knoten betrachtet, die sich als solche durch gründliche Untersuchung kennzeichnen ließen. — Da auch andere Tumorbildungen in dem Douglasschen Raum zur Beobachtung kommen, die den implantierten tuberkulösen Knoten sehr ähneln können, darf man nichts glauben, daß alle Neubildungen, die in der Douglasschen Falte oder in deren Nachbarschaft sich oberflächlich entwickeln, tuberkulöser Natur seien, auch wenn sie an Phthisikern getroffen werden. Wie Weigert hervorgehoben hat, sammeln sich in diesem Schlammfang der Bauchhöhle nicht nur Tuberkelbazillen, sondern alles mögliche was in dem Bauchsack schwimmt, wie Bakterien und Substanzen verschiedener Natur, die ebenso wie die Tuberkelkeime auf der Serosa eine irritative oder spezifische Neubildung hervorzurufen vermögen. Es lagen mir z. B. zur Untersuchung ein paar kleine rundliche Tumoren

vor, die nur aus Fettgewebe gebildet waren, die also nichts anderes waren als eine knotige circumscripte Hyperplasie des Fettgewebes, und sich doch makroskopisch als Tuberkulose präsentieren konnten.

Bevor wir auf die mikroskopische Untersuchung eingehen, wollen wir zunächst die makroskopischen Merkmale der Implantationstuberkulose skizzieren.

„Auffallenderweise“, sagt Rindfleisch[58], „zeichnen sich alle diese Neubildungen, wenn sie wirklich an der Serosa entstanden und nicht etwa von den anliegenden Organen her per contiguum in den serösen Sack durchgebrochen sind, durch ihre ganz oberflächliche Lage aus. .... Der Miliartuberkel nimmt sich wie ein miliares graues Bläschen aus. — Man kann die meisten von diesen Geschwülsten mit dem Messer von der Serosa abkratzen, worauf die letztere zwar etwas rauh, aber doch ohne erheblichen Substanzverlust zurückbleibt. Es ist offenbar nur äußerst wenig von dem Bindegewebe der gesunden Serosa behufs der Neubildung entnommen worden, und wir haben gerade an den Geschwülsten der serösen Häute möglichst reine Darstellungen ihrer wesentlichen Texturverhältnisse.“

Es handelt sich also, wie Rindfleisch hervorgehoben hat, in ausgesprochenen Fällen um Knoten, die durch ihre oberflächliche Lage hervortreten. Dabei sind solche Knoten gewöhnlich mit dem größten Teile ihres Umfanges frei und sitzen der Serosa auf, durch einen Stiel mit letzterer in Verbindung stehend. Meistens sind die genannten Bildungen rund oder oval, manchmal aber auch flach, offenbar durch die benachbarten Organe etwas gedrückt. Die Länge des Stiels beträgt gewöhnlich wenige Millimeter; die Dicke ist sehr verschieden. Manchmal ist der Stiel so schmal, daß die Verbindung mit der Serosa auch bei den gewöhnlichen Präparationsmanipulationen leicht gelöst wird. In anderen Fällen dagegen haften die Knoten auf der Serosa fester und zwar mit breiter Basis, so daß eine halb kugelige Form zustande kommt. Das polypöse Auftreten ist also ein charakteristisches, wenn auch kein absolut konstantes.

Die Größe wechselt in ziemlich weiten Grenzen: gewöhnlich sind die Knoten stecknadelkopfgroß oder linsengroß, können aber die Dimensionen eines Maiskornes, einer Bohne, ja sogar einer Haselnuß erreichen. Solche großen Konglomerattuberkel im Douglasschen Raum sind klinisch ganz gut durch die Rektumexploration diagnostizierbar und ihre Beweglichkeit ist zu fühlen, wenn sie gestielt sind (Hegar[23]).

Die Oberfläche des Tumors ist meistens glatt, manchmal mit Fibrin und Exsudat überdeckt; von grauem Aussehen, sehr oft aber ist ein feines Blutgefäßnetz vorhanden, so daß ein streifig graurotes Aussehen die Folge ist. Die Konsistenz ist mäßig hart, gewöhnlich elastisch, bei größeren Tumoren weicher als bei kleinen.

Auf dem Durchschnitt zeigen die Knoten das gewöhnliche Aussehen des Tuberkels, abgesehen von einer mehr oder minder ausgesprochenen Vascularisation, die von der Serosa her durch den Stiel sich nach der oberflächlichen Schicht hinzieht. Bei jungen Bildungen ist die innere Struktur eine homogene; bei den älteren zeigt sich das Zentrum verkäst, während der kortikale Teil von normaler Konsistenz und Struktur bleibt. Die eben beschriebenen Tumorbildungen sind aber, wenn sie auch sozusagen das ideale Bild der Implantationstuberkulose darstellen, nicht die häufigsten Befunde derselben.

Viel häufiger als die einzelnen Knoten sind die konfluierenden Granulationen. Wird eine Stelle der Serosa reichlich von Tuberkelbazillen angegriffen, so entstehen nebeneinander mehrere Granulationsbildungen, die, anfangs isoliert, bald zusammenfließen, so daß wir, anstatt verschiedene individualisierte Knotenbildungen, eine kontinuierliche und unregelmäßige Schicht finden. Das Ganze sieht aus wie eine grauweiße oder graurote Effloreszenz, je nach dem Blutgehalt und läßt sich leicht von der Serosa abziehen durch Lösung der zarten Verbindungen, mit denen die Neubildung auf der Serosaoberfläche haftet. Abgesehen von diesem äußerlichen Aussehen sind die Strukturverhältnisse immer dieselben, wie bei den isolierten Knoten. Der Reichtum an Tuberkelbildungen läßt leicht den Schluß zu, daß die Verbreitung der Bazillen hier eine größere gewesen ist als in den Fällen, wo vereinzelte Gebilde vorhanden sind.

Selbstverständlich können beide Erscheinungen zusammen vorkommen.

Ich erwähne hier einen Fall, welcher uns in dieser Beziehung sehr lehrreiche Bilder lieferte. An einem jungen Mädchen wurde wegen Pottscher Kyphose eine gewaltsame Streckung der Wirbelsäule vorgenommen. Unlängst nach der Operation trat der Tod ein. Bei der Obduktion stellte sich heraus, daß ein Ast der rechten Vena hemiazygos zerrissen war und Blutung in der rechten Pleura stattgefunden hatte. Dort zeigte sich auch frische Miliartuberkulose. Außerdem bestanden in Heilung begriffene tuberkulöse Prozesse in der Lunge, neben Bronchitis fibrosa: Tuberkulose der Bronchialdrüsen und der Tuben; ferner Myelomalacia des Rückenmarks und absteigende graue Degeneration der motorischen Bahnen. In der Excavatio pelvica fanden sich zwei fast linsengroße Knoten am Ligamentum latum nnd frische Granulationsbeläge auf der Serosa des Douglasschen Raumes.

Nachdem durch die Untersuchung festgestellt wurde, daß beide Arten von Neubildungen typischer tuberkulöser Natur waren, und zwar die zwei Knoten ältere verkäste Konglomerattuberkel, während die granulare Schicht von jungen oberflächlichen Vegetationen gebildet wurde, ließ sich die Pathogenese folgendermaßen erklären. Die zwei Knoten, älteren Datums, waren durch spezifische Keime verursacht, die wahrscheinlich von den Tuben, möglicherweise von der Lunge, oder von der Pottschen Krankheit herstammen; die jüngst gebildeten konfluierenden Neubildungen verdankten ihre Entstehung den Tuberkelbazillen, die von der Pleura her in den Bauchsack eingetreten waren. Die Möglichkeit einer Abstammung der Granulationsbeläge von den Knoten ist ausgeschlossen, da diese, obwohl im Zentrum verkäst, doch in der Peripherie von intaktem lebenden Gewebe gebildet waren, somit als Ausgangspunkt von Tuberkelbazillen unmöglich anzusehen sind.

Wir haben also bei der Implantationstuberkulose zweierlei Arten ihres Auftretens: einmal isolierte Knoten, zweitens konfluierende Neubildungen, die ursprünglich von gesonderten Granulationen herstammen; beide Formen sind hauptsächlich durch ihre oberflächliche Lage charakterisiert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ist in erster Linie die Beziehung der Neubildung zu der Serosa ins Auge zu fassen. In dieser Hinsicht scheint es mir zweckmäßig, zunächst die anatomischen Verhältnisse der Serosa kurz zusammenzufassen.

Die Serosamembran besteht, wie bekannt, aus einem fibrösen Grundgewebe, das aus Bindegewebe und elastischen Fasern gebildet, mit Gefäßen versehen und mit einem Zellüberzug bedeckt ist. Die Verbindung mit den darunter liegenden Organen wird durch das subseröse lockere Bindegewebe hergestellt. Wir unterscheiden von der freien Oberfläche nach der Serosa hin folgende Schichten: Zuerst eine einschichtige Reihe von Deckzellen epithelialer Natur. Dann folgt eine schmale Schicht von zartem Bindegewebe, als eine Basalmembran; diese ist mehr oder minder entwickelt, ja sogar manchmal kaum zu erkennen, so daß manche Autoren (Abramow[1], Brunn[9], Mönckeberg[42] u. a.) die Deckzellen direkt der Elastica aufliegen lassen. Weiterhin bildet die Elastica eine kontinuierliche Grenzlamelle aus mehreren, miteinander sich verflechtenden Fasern, welche gewissermaßen die Höhle abschließen. Andere zerstreute elastische Fasern durchsetzen die folgende fundamentale bindegewebige Schicht, die direkt auf der Serosa liegt. — In der Subserosa sind große Gefäße, die ihre Endverzweigungen für das Gewebe der Serosa abgeben.

Da die verschiedenen Schichten der Serosa in verschiedenem Grade und verschiedener Weise von pathologischen Prozessen befallen werden können, ist es zweckmäßig einen Orientierungspunkt zu wählen, der eine Beurteilung der Beziehungen von einzelnen Membrankomponenten zur der tuberkulösen Neubildung möglich macht. Dieser Merkpunkt ist bei der Implantationstuberkulose um so wichtiger, weil es sich hier darum handelt festzustellen, wie die oberflächliche Lage der Granulation entsteht, von welcher wir bis jetzt gesprochen haben. Zweckmäßige Dienste liefert in dieser Beziehung die elastische Grenzlamelle, auch Schlußlamelle genannt, weil sie, wie oben gesagt, eine Trennungsschicht des cellularen Gewebes der Serosa von dem fundamentalen Stütz- und Bindegewebe darstellt.

Deuten wir die Elastica mit einer spezifischen Färbung

an, so bemerken wir, daß die tuberkulöse Neubildung sich vollständig auf die Grenzlamelle beschränkt, so daß das Grundgewebe keineswegs bemerkenswert von dem Prozesse in Anspruch genommen wird. Wir haben hier Grund, die Bezeichnung Implantationstuberkulose anzuwenden, da bei der gewöhnlichen Tuberkulose, wenn die Knoten die Oberfläche erreichen, immer das Grundgewebe mehr oder minder zum Opfer fällt, während die implantierten Knoten sich als unabhängige Bildungen entwickeln.

In ganz jungen Stadien entsteht auf der Basalmembran eine spindelförmige Zellanhäufung, die bald eine halbkugelige Form annimmt. Die Verbindung mit dem darunter liegenden Gewebe ist sehr zart, so daß sie oft bei der Härtung losgeht. In der Nachbarschaft tritt die Basalmembran deutlich zutage, die spärlichen Bindegewebszellen werden rundlicher und vermehren sich, so daß man den Eindruck hat, als ob die betreffende Schicht effektiv an dem Prozesse teilnimmt. Letztere und die Granulationen sind durch die erweiterten Lymphspalten und hinzutretende Kapillaren reichlich mit Saft und Blut versorgt. In einem weiteren Stadium hat die Neubildung so zugenommen, daß sie sich zum größten Teil von der Oberfläche abhebt und mit der Serosa vermittelst eines mehr oder minder breiten Stils zusammenhängt. Kapillarensprosse treten durch den Stiel hindurch und verbreiten sich noch weiterhin auf die Oberfläche der polypösen Wucherung. Während die Peripherie zellreich ist, und sich die Kerne stark färben, wird das Zentrum heller. Dort sind die Zellen auch größer und spärlicher und bilden sich oft zu Riesenzellen aus. Letztere liegen aber häufig auch peripher, wo die Zellvermehrung lebhaft ist, und machen dann den Eindruck, als ob sie aus einer tumultuösen Kernvermehrung ohne vollständige Teilung des Protoplasmas entstanden, im Gegensatz zu den zentral gelegenen, die aus Verschmelzung verschiedener Individuen zu entstehen scheinen. Die Struktur des Tuberkels in solchen Tumoren weicht also von der gewöhnlichen nur durch eine Vascularisierung ab, und findet diesbezüglich entsprechenden Vergleich mit der Tuberkulose der Gehirnhäute.

Wachsen verschiedene Neubildungen nebeneinander, so fließen sie zusammen und es entsteht, wie erwähnt, eine circum-

scripte Granulationsschicht auf der sonst gesunden Serosa Fig. 2 Taf. XII läßt in typischer Weise die Verhältnisse bei solchen konfluierenden Neubildungen erkennen. In tbs. ist die tuberkulöse Schicht angedeutet, als eine zellenreiche Granulation mit ein paar Riesenzellenbildungen. Sie ist mit der Serosa durch drei Stiele verbunden: der eine von diesen ist stärker entwickelt, enthält ein durchgeschnittenes Blutgefäß, bei den anderen sind die Gefäße in dem vorliegenden Schnitte nicht getroffen worden. Es ist nicht schwer, sich in Serienschnitten davon zu überzeugen, wie die Gefäße von der Serosa her durch den Stiel sich auf der Neubildung verzweigen. Zwischen den Stielen entstehen unregelmäßige viereckige Lücken, deren Boden von der betreffenden alten Serosa, deren Wände und Bedeckung von der Neubildung gebildet sind. Diese Räume kommunizieren offenbar mit der Bauchhöhle; dadurch enthalten sie oft Detritusmasse mit heterogenen Substanzen, außerdem desquamierte Deckzellen und Exsudatzellen. Die verschiedenen Schichten der Serosa sind deutlich zu erkennen, und auch hier ist die verdickte Basalmembran mit Blutgefäßen reichlich versorgt. In Fig. 1 Taf. XII sind die Deckzellen besser erhalten und die Granulationsschicht ist schmaler, die Verhältnisse sind aber wieder ebenso klar und deutlich. Abstrahiert man von der Verschmelzung solcher Granulationsbildungen, so bleiben die Struktureigenschaften der polypösen Wucherung unverändert.

In den weiter fortgeschrittenen Stadien tritt Verkäsung im Zentrum ein, während das Tumorwachstum an der Peripherie, auf mehrere Herde verteilt, fortbestehen bleibt. Ist der Verlauf dann ein chronischer geworden, so kann man an dem kortikalen Teil ein bindegewebiges Netz unterscheiden, welches um die verschiedenen Wucherungsherde herumliegt, so daß eigentümliche Konglomerattuberkel entstehen. Fig. 5 und Fig. 6 Taf. XII zeigen zwei Schnitte eines solchen Konglomerattuberkels: in Fig. 5 ist der Tumor mehr peripher, in Fig. 6 mehr zentral getroffen worden. Der Tumor hing an der Serosa mit einem Stiel, der bei der Präparation losgerissen wurde. Da er übrigens am Ligamentum latum saß, ruhte er, durch sein Gewicht gebogen, sekundär auf dem anliegenden Teil desselben.

mit diesem ganz zart verbunden. Durch den Stiel traten zahlreiche Gefäße hin und verzweigten sich peripher in der Weise, daß am entgegengesetzten Pol, wo die Zellwucherung lebhafter war, auch die Kapillaren mehr in Anspruch genommen waren. Die Verkäsung im Zentrum zeigt Fig. 6 und die Bindegewebszüge sind durch Fig. 5 angedeutet, ebenso die verschiedenen Wachstumscentra des Konglomerattuberkels. Die Riesenzellen lagen ebenso in dem medullären, wie in dem kortikalen Teil, also konnte man auch hier die oben erwähnten zweierlei Arten Riesenzellenbildungen beobachten. Somit finden wir in solchen Bildern die weiteren Fortschritte der Implantationstuberkulose, die nach dem früher Gesagten sich stufenweise mit den jüngeren verbinden lassen.

In seiner Arbeit über die Bildung freier Körper in der Peritonealhöhle beschreibt Foà[17] Konglomerattuberkel, die den eben beschriebenen in der Struktur sehr ähnlich sind, aber ganz anders gebildet werden. Bizzozero in einem mir nicht zugänglichen Aufsatz, Rokitanski[60], Rindfleisch[58], Orth[46] u. a. erwähnen ebenfalls solche tuberkulöse Tumorbildungen der Serosa, man findet aber in der Literatur wenig über die Histopathogenese derselben. Es ist infolgedessen nicht ohne Interesse auf die von Foà angegebene Erklärung näher einzugehen.

Foà nimmt an, daß die zur Beobachtung kommenden polypösen Tumoren als sekundäre Erscheinungen zu betrachten seien, d. h. als Körper die früher frei in der Peritonealhöhle schwammen und später auf der Serosa fixiert werden. Natürlich können solche Körper nicht nur tuberkulöser, sondern mannigfacher Art sein, je nach der Natur des Materials, woraus die freien Körper gebildet worden waren.

Foàs Beobachtung bezieht sich auf den Fall einer phthisischen Frau, bei der eine Menge rundlicher Körper in der Peritonealhöhle vorhanden waren. Sie sassen zum Teil als gestielte Polypen auf dem Dünndarm und auf der Flexura sigmoidea des Dickdarmes, zum Teil waren sie frei in der Höhle. Von tuberkulösen Veränderungen war ein Geschwür im Caecum und ein perforierter verkäster Herd in dem Wurmfortsatz, aus letzterem konnte man käsiges Material auspressen.

Die gestielten Körper bestanden aus einer zentralen Masse von Cellulardetritus und Fibrin und einer peripheren Schicht von jungem Bindegewebe mit neoformierten Gefäßen. Im übrigen waren epithelioide Zellen und Riesenzellen mit Tuberkelbazillen hier und da zu sehen. Der zentrale Teil war allerdings nicht homogen, sondern aus verschiedenen Anhäufungen zusammengesetzt. Die Ähnlichkeit dieser Tumorbildungen mit den oben von uns beschriebenen Konglomerattuberkeln war offenbar eine sehr große, was sich noch besser bei der Betrachtung der von Foà abgebildeten Figuren erkennen läßt. Die freien Körper waren auf dieselbe Weise gebildet, aber Gefäße waren nicht vorhanden.

Foà erklärt die Genese der betreffenden Tumoren folgendermaßen: „Aus dem Prozessus vermiformis trat käsiges Material mit Tuberkelbazillen heraus. Diese Substanz mit der Peritonealflüssigkeit vermischt, rief einerseit Leukocytenanhäufungen, andererseits Fibrinpräzipitierung hervor, und bildete auf diese Weise einen freien klebrigen Körper, der in der Flüssigkeit schwimmen oder sich auf die Serosa lagern konnte. In dem ersten Falle sammelten sich, nach der Attraktion der polymorphkernigen Leukocyten, die leukocytoiden Zellen an der Peripherie des freien Körpers an, daher die Bildung eines fibrillären Bindegewebes. Da aber der freie Körper spezifischer Natur war und Tuberkelbazillen enthielt, bildeten sich auch Riesenzellen . . . . . Die Bauart der Konglomerattuberkel des Körpers hing, meiner Meinung nach, von der aufeinanderfolgenden Substanzeinführung aus dem Wurmfortsatz in die Bauchhöhle ab, also von verschiedenen Präzipitierungen, die sich in Konglomerate von verschiedenem Volumen zusammenbildeten. Die auf der Serosa aufgesetzten Körper verwuchsen endlich mit der Serosa zusammen und von dem Bindegewebe der Serosa und der Subserosa stammte das einkapselnde Granulationsgewebe mit Riesenzellen."

Zu diesem Schluß kam Foà durch andere gewissermaßen übereinstimmende Beobachtungen. Bei einigen seiner Experimente hatte die Einführung von Nebennierenextrakt und abgetöteten Colibazillen in die Bauchhöhle Leukocytenanhäufungen und Fibrinausfall zur Folge, so daß klebrige Körper entstanden.

Diese waren zuerst frei in der Bauchhöhle, dann wurden sie von der Serosa eingekapselt und bildeten polypenartige Tumoren, den tuberkulösen in bezug auf die Form sehr ähnlich, aber histologisch verschieden. Foà läßt die abweichende histologische Struktur von der Verschiedenheit des Materials abhängen, behauptet aber, daß der genetische Gang immer derselbe gewesen sei.

Es wäre also eine zweite Bildungsart solcher gestielten Konglomerattuberkel zu berücksichtigen.

Ich habe nicht Gelegenheit gehabt, freie tuberkulöse Körper zu untersuchen, infolgedessen ist es mir nicht möglich zu beurteilen, inwiefern solche Erscheinungen als primäre, auf der Serosaoberfläche entwickelte, oder als sekundäre, durch Fixation freier Körper entstandene, zu betrachten seien. — Daß gestielte Konglomerattuberkel sehr leicht frei werden können, läßt sich ganz gut verstehen, wenn man an die verhältnismäßig geringe Widerstandsfähigkeit des schmalen Stils denkt. Rokitanski[60] erwähnt solche frei gewordenen tuberkulösen Knoten nach der Ablösung ihrer Verbindung mit der Serosa. Foà nimmt diese Möglichkeit an, behauptet aber, es sei wieder eine sekundäre Erscheinung nach der Fixation, also besser gesagt, eine dritte Phase. Was die freien Körper anbelangt, so gilt die Abwesenheit von Gefäßen nach Foà als eine Bestätigung der früheren Unabhängigkeit des Körpers von der Serosa. Andererseits ist es nicht leicht nachzuweisen, inwieweit frei gewordene Körper ihre ursprüngliche Konstitution zu behalten vermögen, so daß man, meiner Meinung nach, vermuten konnte, daß junge Gefäße, meistens Kapillaren, funktionslos geworden, einer Art Involution entgegengehen können (Okklusion durch Thrombose?), mit Beteiligung an der Granulations- und Riesenzellenbildung, vermöge der Plastizität ihrer jungen Elemente. Es ist auch nicht unmöglich, daß große Tuberkel frühzeitig sich von der Serosaoberfläche lösen können, eben infolge mangels eines gefäßtragenden Stiels. Ob die leukocytoiden Zellen allein ein Granulationsgewebe mit Riesenzellen, ja sogar mit fibrillärem Bindegewebe, durch einfache osmotische Ernährung in seröser Flüssigkeit bilden können, scheint mir allerdings eines eingehenden Beweises bedürftig zu sein.

Daß käsige Substanz, in die Serosahöhle ergossen, sich in kugeligen Massen ansammeln kann, ist wohl möglich, aber die elektive Attraktion von immer neuem Material auf denselben Kugeln läßt sich nicht genügend erklären, so daß kaum eine Berechtigung dazu besteht, die Konglomerattuberkelbildung auf nachträgliche Appositionen resp. Granulationen zurückzuführen. Andrerseits kann man nicht bei jedem Fall den Ursprung käsigen Materials nachweisen, so daß die Erklärung von Foà nicht immer in Betracht kommen kann.

Bei dem von mir erwähnten Falle konnte man schließlich vermuten, daß käsiges Material von den Ovarien aus in den Douglasschen Raum gefallen sei, und sich daraus Konglomerattuberkel gebildet hätten, die sich dann am Ligamentum latum angesiedelt hätten. Zu einer solchen Vermutung würde die alte Tuberkulose der Tuben gewissermaßen berechtigen.

Bei dieser Unsicherheit kam mir ein sehr interessanter Fall von Konglomerattuberkelbildung in der Perikardialhöhle zu Hilfe.[1])

Bei der Leiche eines an Miliartuberkulose Gestorbenen fand sich auf dem Epikard, am linken Rande des Septum interventriculare, ein linsengroßes Körperchen, das an der Serosa nur mit einem ganz schmalen Stiele anhing. Die Dicke des letzteren erreichte nicht einen Millimeter, die Länge etwa 1½ mm. Der Knoten war oval mit einem größeren und einem kleineren Pol: die Oberfläche glatt und glänzend, die Farbe grau, hier und da mehr weißlich. Die Insertion des Stiels war etwas exzentrisch und zwar an dem größeren Pol. Dementsprechend war auf dem Epikard eine kleine Vertiefung, aber die Oberfläche der Serosa war ganz normal. Durch genaue Untersuchung auf dem ganzen Perikard ließ sich durchaus kein Geschwür oder ein Substanzverlust oder eine Narbe nachweisen. Die Serosa war normal, glatt und glänzend, und abgesehen von ein paar (drei oder vier) ganz kleinen frischen, submiliaren Knötchen, offenbar jungen tuberkulösen Bildungen,

[1]) Die hier folgende Beobachtung machte ich im Pathologischen Institut zu Freiburg i. Br. und bin Herrn Geh. Rat Prof. Ziegler für die Erlaubnis der Veröffentlichung dieses für die Kenntnis der Konglomerattuberkel wichtigen Beitrags zu großem Danke verbunden.

war alles vollständig in Ordnung. Im Myokard waren hier und da auch einzelne frische Knötchen: ebenso auf dem Endokard; ältere tuberkulöse Prozesse waren keine nachzuweisen.

Ich sah von den frischen Tuberkeln ab und beschränkte meine Untersuchung auf den gestielten Körper. Dieser zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung typischerweise die Struktur eines Konglomerattuberkels. Auch hier (Fig. 7) war zuerst eine dünne periphere Kapsel, aus jungem Bindegewebe gebildet. zu sehen. Von dieser strahlten Bindegewebszüge aus, die mehrere Tuberkel umhüllten. Nach dem Zentrum des Tumors und nach dem freien Pol zu waren die Tuberkel verkäst; dagegen nach dem Stiel zu und peripherwärts waren sie gut konserviert mit schönen Riesenzellen. Kleine Gefäße verbreiteten sich vom Stiele aus nach der Peripherie hin, immer da besser zu erkennen, wo die Granulation eine jüngere war. Tuberkelbazillen wurden in mehreren Schnitten nachgewiesen. Der Stiel, äußerst schmal, bestand aus Bindegewebe und kleinen Gefäßen; seine Insertion am Epikard betrug im Umfang etwa 1 mm. — Die ganze benachbarte Serosa war nicht verdickt, ebenso waren die Subserosa und das Myokard vollständig normal. Wir hatten damit einen typischen Konglomerattuberkel, dessen Entwicklung als von dem unterliegenden Herzgewebe völlig unabhängig zu betrachten war, und der nur auf der Oberfläche der Serosa entstehen konnte.

War hier eine Konglomerattuberkelbildung nach der Foàschen Erklärung überhaupt möglich? Wir antworten: Nein, da auf der ganzen Perikardialfläche kein Zeichen früherer tuberkulöser Prozesse, keine Eintrittspforte für käsiges Material von außerhalb in die Perikardialhöhle nachzuweisen war.

Es bleibt infolgedessen allein die Möglichkeit einer Entwicklung des Tumors durch Tuberkelbazillen, die auf dem Wege der Lymphe in die Perikardialhöhle gelangen konnten. Der Ursprungsort der Bazillen war freilich nicht weit zu suchen. da die Mediastinaldrüsen sich massenhaft verkäst erwiesen und von ihnen aus eine rückläufige Strömung von infizierter Lymphe in die Perikardialhöhle recht gut möglich gewesen war. In einer kleinen Falte des Epikards, die dem subperikardialen Fettgewebe entsprach, saßen Bazillen fest und erregten eine

Implantationsbildung auf dieselbe Weise, wie sie beim Peritonaeum demonstriert wurde. Mit der Zeit bildete sich die Neubildung in Konglomerattuberkel um, und veranlaßte den betreffenden gestielten Tumor. Der Dünnheit des Stiels wegen war offenbar eine Ablösung des Knotens in kurzer Zeit zu erwarten und hiermit die Bildung eines freien Körpers. Wäre das geschehen, so hätten wir möglicherweise einen freien Körper, den von Foà untersuchten sehr ähnlich, haben können: und der Wahrscheinlichheit nach hätten die kleinen Gefäße später durch Verstopfung vollständig unerkennbar werden können.

Ich habe diesen Fall hier sehr gerne eingeführt, nicht nur wegen der Seltenheit solcher Erscheinungen am Perikard, sondern weil ich glaube, hier für die Entstehung gestielter Körper in den serösen Höhlen aus früheren, oberflächlich entwickelten Granulationen auf der Serosa selbst, eine Bestätigung zu finden.

Die sorgfältige Durchmusterung meiner Präparate hat mich davon überzeugt, daß die tuberkulösen Effloreszenzen und die oberflächlichen Knötchen sich ganz gut stufenweise mit den gestielten Konglomerattuberkeln in genetische Verbindung bringen lassen. Die Wucherung würde dann eine exzentrische sein durch Bildung immer neuer Herde von den früher entstandenen aus.

Freilich können wir auch annehmen, daß Tuberkelbazillen, zufällig auf die Oberfläche einer primitiven Neubildung verschleppt, neue Wucherungen zu erregen vermögen. Eine Konglomeratbildung würde dann durch nachträgliche Apposition neuer Tuberkel entstehen können. Aber in solchen Fällen müßten die einzelnen Wucherungen gut voneinander zu unterscheiden sein und eine kontinuierliche bindegewebige Kapsel mit Gefäßen sollte nur bei langer Dauer des Konglomerats möglich werden.

Andererseits finden wir keinen genügenden Grund, um die von Foà gegebene Erklärung der Entstehung gestielter tuberkulöser Tumoren durch sekundäre Fixierung früherer freier Körper auszuschließen. Infolgedessen wollen wir vorläufig beide Möglichkeiten annehmen und überlassen es späteren Beiträgen, die Häufigkeit der einen oder der anderen Möglichkeit zu bestimmen.

Wenden wir uns nun zu der histologischen Untersuchung der Implantationstuberkulose, so kommt in erster Linie die Frage in Betracht: Wie verhalten sich die Deckzellen zu der pathologischen Neubildung?

Für einige Zeit hat die Behauptung von Rindfleisch[58], daß die tuberkulöse Granulation auf dem Peritonaeum hauptsächlich einer Wucherung der Serosaepithelien zuzuschreiben sei, Anklang bei den Pathologen gefunden. Auf die oberflächliche Lage der Neubildung bezugnehmend, sagte Rindfleisch in seinem Lehrbuch: „Woher rührt die oberflächliche Lage? Sie rührt daher, daß diese Geschwülste sämtlich, wenigstens in erster Linie, aus dem Epithelium der serösen Häute hervorgehen", und weiter: „wir haben bis jetzt noch ein Recht, die ganze Neubildung als ein Produkt der serösen Epithelien anzusehen".

Diese Annahme scheint rationell zu sein, wenn wir das Prinzip berücksichtigen, auf welchem sie gegründet wurde. Rindfleisch sagt weiter: „Es hindert ja nicht, später auch tiefer einzugreifen, von der Oberfläche nicht bloß in das Parenchym der Serosa, sondern auch durch das Parenchym hindurch in benachbarte Organe überzugehen. Wo sich Bindegewebe findet, ist ihnen die Straße geebnet. Aber wir dürfen eben nicht vergessen, daß die serösen Epithelzellen Bindegewebszellen sind."

Die letztere Behauptung sollte aber durch die neueren Angaben der Entwicklungsgeschichte etwas modifiziert werden. Denn während die pleuro-peritonealen Deckzellen eigentlich von dem mittleren Keimblatt, und zwar von den Seitenplatten herstammen, werden dagegen die Bindegewebs- und Blutzellen von dem Mesenchym gebildet, d. h. von einem Zwischenblatt, das in enger Beziehung zu dem Mesoblast liegt, aber von Elementen verschiedener Blätter gebildet wird (Hertwig). Eine Verwandtschaft ist allerdings anzunehmen, da ein großer Teil der Mesenchymalzellen von dem Mesoblast selbst herkommen, weshalb man sich immer fragen muß, ob nicht in pathologischen Prozessen dieselbe Umwandlung zustande kommen kann. In dieser Beziehung sind die Ansichten heutzutage verschieden, obwohl eine Anzahl von Autoren die Frage erörtert und

Ranvier an, ebenso unter den Deutschen Rolloff[59], der in gleicher Weise behauptet, daß die Deckzellen nichts anderes seien als differenzierte Bindegewebszellen. Eine verwandte Meinung vertreten Marchand[36], Graser[20], Büngner[11] u. a., die, obwohl sie die Deckzelle als ein morphologisch individualisiertes Element betrachten, demselben doch eine wichtige Rolle bei der Wundheilung und bei der entzündlichen Gewebsneubildung in der Peritonealhöhle zuschreiben. Eine solche proliferative Fähigkeit würde die Zelle erwerben durch nachträgliche wichtige Umwandlungen, die sie der Granulationszelle nähern; es sei aber die Deckzelle von der letzteren immer zu unterscheiden. Büngner, der sich auf zahlreiche experimentelle Untersuchungen bezieht, beschreibt diese Umwandlung folgendermaßen: „Die Zellen geraten in Wucherung, sie schwellen allmählich, werden dicker, Kern und Protoplasma verändern sich, so daß man große gequollene, homogene oder feinkörnige Gebilde mit eigentümlichen Kernformen vor sich sieht. Die Kerne werden außerordentlich unregelmäßig und können denen der großkernigen Exsudatzellen sehr ähnlich werden; sie sind aber meist größer und deutlicher bläschenförmig. Der Zellkörper läßt eine Art Membran als Begrenzung erkennen, während manchmal im Protoplasma hellere Stellen auftreten. Dabei befinden sich die Zellen anfangs noch in situ. Alsbald aber hört die Kontinuität der endothelialen Zellbegleitung auf, einzelne Zellen aus der Reihe fehlen, die anderen noch festhaftenden quellen immer mehr auf, heben sich heraus und lösen sich schließlich ebenfalls vollständig von der Unterlage los, so daß man neben der nackten Serosa oft in größerer Anzahl abgestoßene Endothelzellen antrifft."

Solche Veränderungen der Deckzellen in der Nachbarschaft von Fremdkörpern wurden neulich auch von Mönckeberg[42] verfolgt und als sekundäre Veränderungen bezeichnet. Aber bei ihm hört die Beschreibung vorsichtigerweise frühzeitig auf, und zwar da, wo die Zellen bindegewebiger Natur sich noch nicht am entzündlichen Prozeß beteiligen, und die Deckzellen von ihrer Grundlage noch nicht vollständig abgelöst und in der Weise transformiert sind, daß „ihre Unterscheidung von

Elementen, die inzwischen ebenfalls ins Exsudat gelangt sind, derartig erschwert ist, daß man in vielen Fällen überhaupt zu keinem Resultat gelangt". Obwohl die diagnostischen Schwierigkeiten von Bünger selbst bei jeder Gelegenheit hervorgehoben werden, behält er doch die Unterscheidung in „bindegewebige und endotheliale Granulationszellen auch in den fortgeschrittenen Stadien der Neubildung bei. Nicht so sicher spricht er sich allerdings über das Endschicksal dieser endothelialen Granulationszellen aus, und beschränkt sich darauf, ihnen einen wichtigen Anteil an der Riesenzellenbildung zuzuschreiben, während er nicht imstande ist, einen definitiven Schluß über die Beteiligung der betreffenden Zellen zu dem narbigen Bindegewebe zu ziehen. Ähnliche Unsicherheiten finden wir bei Graser[20] und Borst[8], die zwar in manchen Protoplasmafortsätzen der Deckzellen das Verbindungsglied zwischen letzteren und den Bindegewebselementen zu finden glaubten, aber doch nicht mit Sicherheit einen Übergang von einer Zelle in die andere feststellen konnten. Im Gegenteil, in seinen Schlußfolgerungen behauptet Graser[20], die Hauptbedingung für die beständige Verwachsung zweier seröser Blätter sei der Verlust der Deckzellen, da vermittelst dieser nur eine zarte, unbeständige Verwachsung zustande kommen kann.

Während es schon schwer ist, diese Umwandlungen, denen die Deckzellen unterstehen, um Form- und Bildungsfähigkeit der Granulationszellen anzunehmen, einwandsfrei zu beurteilen, ist es außerdem ebenso unsicher, den Augenblick zu treffen und zu verfolgen, in dem die Deckzellen eine andere, sehr wichtige Eigentümlichkeit erwerben, nämlich die Lokomotionsfähigkeit. — Diese biologische Eigenschaft, von Heinz[24], Marchand[36] u. a. bei den Deckzellen nachgewiesen, ist unbedingt notwendig, damit die weit vom Fremdkörper liegenden Zellen den Kampfplatz erreichen können, da diejenigen Zellen, die in direkten Kontakt mit dem Fremdkörper stehen, nach allgemeiner Übereinstimmung infolge der mechanischen und chemischen Wirkung in den ersten Stunden geopfert werden.

Inwieweit desquamierte Deckzellen noch lebens- und bildungsfähig sind, wie z. B. Cornil[15] und Borst[7] behaupten, läßt sich schwer beurteilen. Ich meinerseits neige mehr der

Ansicht zu, daß sie meistens degenerieren und dann verschwinden.

Der Annahme der zitierten Forscher über die Möglichkeit einer Beteiligung der Deckzellen an der Granulationsbildung mit mehr oder minder ausgesprochener Umwandlung in Bindegewebszellen oder in Verwandte von ihnen, stehen andererseits die Meinungen mehrerer Pathologen (Orth, Ziegler, Neumann u. a.) und die Resultate zahlreicher Experimente gegenüber. Hammerl[22], Gaylord[18], Hinseberg[25], Büttner[12], Heinz[24], v. Brunn[9], Mönckeberg[42] u. a. gelangen, wenn sie in üblicher Weise mannigfache Substanzen in die Bauchhöhle einführten, zu der übereinstimmenden Schlußfolge, daß den Deckzellen nur die spezifische Eigenschaft, eine freie Oberfläche zu überdecken, zukommt, wie es eingehend von Appel[2] und Mönckeberg[42] beschrieben wurde.

Bei der Implantationstuberkulose treten wieder dieselben diagnostischen Schwierigkeiten auf, wie bei den experimentellen Untersuchungen der Wundheilung. Übrigens, wenn man hier sich nach den Deckzellen zu orientieren sucht, durch Untersuchung der dem Tuberkel benachbarten Serosa, so mißglückt die Mühe oft, da der Zeitabstand zwischen Tod und Sektion die Möglichkeit einer Beurteilung infolge des Zustandes der Zellen, die ja durch die toxische Wirkung des Tuberkelgiftes sehr hinfällig geworden sind, immer erschwert. Auch bei der sorgfältigsten Härtung und Einbettung gehen dann die Deckzellen sehr leicht verloren. Hat man das Untersuchungsmaterial gegen diese Nachteile so gut wie möglich geschützt und geduldig zur ausgedehnten Untersuchung benützt, so gelingt es manchmal, relativ gut konservierte Präparate und lehrreiche Bilder zu erhalten.

In solchen Präparaten weichen die Deckzellen nicht viel von der normalen Form und den normalen Dimensionen ab: sie sind meistens noch flach, manchmal etwas gequollen, einschichtig angeordnet, mit körnigem, oft vacuolisiertem Protoplasma und bläschenförmigem Kern mit Kernkörperchen. Mir ist es niemals gelungen, die Spuren eines Härchensaums zu Gesichte zu bekommen, ich fand aber oft auf der Deckzellenschicht einen Überzug, der manchmal homogen, manchmal

fein körnig, meiner Meinung nach, aus geronnenem, in der Serosa normalerweise vorhandenem Plasma entstehen kann. Das würde dadurch bestätigt, daß manchmal feine Detritusmassen oder Chromatinreste in dem oberflächlichem Belag eingeschlossen waren.

Wenig veränderte Zellen sind von der gesunden Serosa bis zu der tuberkulösen Neubildung mehr oder minder zu verfolgen. An der Neubildung hört meistens die Kette auf und, falls sie weiter führt, umschließt sie die Neubildungsoberfläche. Auf letzterer finden wir noch hier und da ein paar isolierte Zellen, sonst bleibt der größte Teil des Konglomerattuberkels rei von Deckzellen. Das ist der Fall, wenn die tuberkulöse Neubildung relativ isoliert und von der gesunden Serosa umgrenzt ist. Manchmal ist auch die Deckzellenkette von der Unterlage teilweise losgelöst und oberhalb der Serosaoberfläche sind dann die Zellen zu finden, meistens in Exsudat oder Fibrin eingeschlossen. Desquamative Erscheinungen kommen offenbar hier in derselben Weise wie bei jeder von Epithel überdeckten Oberfläche vor. Fig. 1, Taf. XII, zeigt die Deckzellenschicht meistenteils noch erhalten, es fehlt diese nach dem oben Gesagten da, wo die Neubildung sich an die Serosa anschließt.

Wenn mehrere Neubildungen nebeneinander liegen und in der angegebenen Weise verschmelzen, so ist die Untersuchung viel schwieriger. Zunächst sind bei Betrachtung der freien Oberfläche einer solchen Granulationsschicht Deckzellen nicht zu erkennen. Nach der vielfach gestielten Insertion auf dem Serosagewebe zu wird der Befund interessant und kompliziert. In den demonstrativsten Fällen kommt es, wie erwähnt, vor, daß zwischen zwei Stiele ein Teil ganz normaler oder höchstens wenig oberflächlich infiltrierter Serosa bleibt; dieser Teil bildet den Boden eines Raumes, dessen Dach und Wände aus Granulationsgewebe mit den Stielen formiert ist. Die Serosa wird auf diese Weise einigermaßen durch die Neubildung geschützt und behält manchmal die unversehrten Deckzellen. Hat dagegen die Granulationsbildung sich so massiv entwickelt und lagert der Serosa so dicht auf, daß auf eine weite Strecke die Serosaoberfläche vollständig bedeckt ist, so wird es schwer, die

Deckzellen aufzufinden. Es ist dann zweckmäßig, die Elasticalamelle anzudeuten, damit man sich über die Lage der früheren Serosaoberfläche orientieren kann. Fast unmittelbar auf der Elasticalamelle gelingt es dann manchmal, eine einfache oder doppelte Reihe von Zellen endothelialer Natur zu finden: es sind diese offenbar nichts weiter als Deckzellen, die durch die Neubildung gedrückt und von ihr überdeckt worden sind. Eine Verwechselung wäre allerdings möglich zwischen Deckzellen und Lymphgefäßendothelien, die den Deckzellen sehr ähneln; aber gegen Lymphgefäßendothelien spricht die flache Form der Zellen und das dichte Nebeneinanderliegen ohne Spur von Gefäßlumen. Freilich kommen manchmal Bilder vor, die sehr leicht an einen Lymphgefäßquerschnitt erinnern können, und zwar dann, wenn zwischen der Deckzellenschicht und der Neubildung ein kleines längliches Lumen geblieben ist, das parallel der Serosaoberfläche verläuft. In solchen Fällen finden wir wohl eine kontinuierliche Zellenreihe nach der Elastica zu, aber die obere Spaltwand ist ganz unregelmäßig von den Elementen der Granulation gebildet, ohne Spur von Zellen endothelialer Natur. Übrigens, da solche Spalten in Kommunikation mit der Serosahöhle bleiben, so können sie Cellulardetritus, rote Blutkörperchen, Bakterien usw. enthalten, die von der Bauchhöhle her während des Lebens oder infolge der Manipulationen bei der Sektion und Präparation sich dort ansetzen konnten. Dies sind aber in Lymphgefäßen keine gewöhnlichen Befunde. So lange die Deckzellen auf ihrem Platz und in ihrer Reihenfolge bleiben, sind sie ganz gut zu erkennen. Manchmal werden sie aber von der invadierenden Granulation etwas voneinander getrennt und weit von ihrem Sitz wegtransportiert. Solche isolierte Exemplare in der Neubildung sind noch zu identifizieren, und zwar wesentlich durch ihre abgeplattete Form und ihr körniges Protoplasma, das besonders mit der Methylenblaufärbung deutlich hervortritt.

Es kommen aber inzwischen andere Zellformen hinzu, die ebenso einen großen Leib besitzen, mit bläschenförmigem Kern und Kernkörperchen, so daß die diagnostische Beurteilung auf Schwierigkeiten stößt. Hier findet die Annahme jener Forscher, die den Deckzellen eine Beteiligung an der Neubildung zu-

schreiben, einen wichtigen Anhaltspunkt. Freilich, die unregelmäßige Gestalt mit Protoplasmafortsätzen, die allmähliche Umspindelung der Zellen spricht für ihre Umwandlung in beständiges Gewebe, das offenbar bindegewebiger Natur ist, aber andererseit finden wir bei denselben Zellen keine Tendenz zur Deckzellenbildung auf der Oberfläche der Granulation: diese sollte eigentlich die Endfunktion jener Elemente sein, falls sie aus Deckzellen entstanden sind. Eine erkennbare Wucherung der letzteren von der Serosa her nach der Neubildung hin ist übrigens nicht zu konstatieren, so daß der Ursprung der sog. „Granulationsdeckzellen" (Büngner) sich bei der Implantationstuberkulose nicht beweisen läßt.

Fügt man noch hinzu, daß die betreffenden Zellen nicht nur in der Granulation selbst, sondern in der infiltrierten Serosa und Subserosa, um die Gefäße herum und in den benachbarten kleinen Lymphdrüsen zu finden sind, so hat man eine Berechtigung mehr, jene Granulationselemente von den Deckzellen funktionell abzutrennen, wenn auch die Morphologie für eine Verwandtschaft spricht.

Eine Vermehrung der Deckzellen ist übrigens selbst längs der Neubildungsoberfläche selten nachzuweisen und man findet nur hier und da isolierte oder in kurzer Reihe verbundene Zellen, die wahrscheinlich noch den alten Deckzellen angehören. Wir müssen infolgedessen mit Goldmann[19] übereinstimmen, der sagt, daß dem tuberkulösen Virus die Fähigkeit eigen zu sein scheint, einerseits das Epithel der Serosa zu vernichten, anderseits eine Entzündung anzuregen.

Nachdem wir erwähnt haben, daß eine Beteiligung der Deckzellen an der tuberkulösen Neubildung sich nicht beweisen läßt, wollen wir die vorkommenden Elemente etwas näher betrachten, um eine befriedigende Kenntnis über die histologische Konstitution der Implantationstuberkulose zu gewinnen.

In dieser Hinsicht bemerken wir sofort, daß die Struktur der implantierten Granulation bedeutende Verschiedenheiten bei den verschiedenen Exemplaren aufweist und im

ganzen etwas von der gewöhnlichen Tuberkelstruktur abweicht. Denn während bei der gewöhnlichen Tuberkelbildung die Strukturverhältnisse sich leicht auf ein ziemlich konstantes Schema zurückführen lassen, sind dagegen bei den Implantationsbildungen die histologischen Bilder ziemlich verschieden, je nach dem Alter der Wucherung. In der Voraussetzung, daß wir keine absolute Zeitbestimmung geben können, vielmehr auf Grund annähernder Kriterien urteilen müssen, skizzieren wir etwas schematisch die Granulationsstruktur, wie sie bei der Untersuchung mannigfachen Materials sich ergibt.

Legen wir uns zunächst ganz kleine frische Neubildungen vor, so fällt uns auf, daß eine Tuberkelstruktur keineswegs zu erkennen ist, vielmehr treten die Merkmale einer Entzündung in den Vordergrund. Wir haben nämlich eine Zellanhäufung, bei der die gelapptkernigen Leukocyten immer mehr oder minder zahlreich sind, mit mononucleären Zellen und roten Blutkörperchen zusammen. Im übrigen vollenden Succulenz durch reichliche Saftzufuhr, Hyperämie in der Nachbarschaft, Deckzellenablösung und manchmal Fibrinausscheidung das Entzündungsbild.

Die gelapptkernigen Leukocyten bilden eine flüchtige Erscheinung, und man trifft sie oft bei degenerativen Zuständen (Kernzertrümmerung, Vacuolisierung, Verfettung etc.) in situ oder im Leibe aufgetretener mononucleärer Zellen, die dann allmählich den Schauplatz beherrschen. Findet man solche Zellanhäufungen in Begleitung von anderen Tumorbildungen verschiedener Größe, die stufenweise die Tuberkelstruktur andeuten, so hat man schon befriedigende Anhaltspunkte für eine Diagnose ihrer tuberkulösen Natur. Der Nachweis von Tuberkelbazillen ist allerdings immer die einzig sichere Bestätigung.

Später sind die kleinen Knötchen durchaus aus uninucleären Elementen gebildet, und dann wird die Charakterisierung der Tuberkelbildung deutlicher, während die Unterscheidung der vorhandenen Zellen viel komplizierter ist. Obwohl eine Klassifizierung der Elemente, wegen der mannigfachen Übergangsformen nur unvollständig sein kann, wollen wir es doch versuchen, eine Darstellung der häufigsten Elemente zu geben.

Zuerst treten in großer Anzahl lymphoide Zellen auf, welche zweierlei Typen angehören. Der eine Zelltypus besitzt einen großen Leib mit reichlichem Protoplasma: die Form ist rund mit deutlicher Kontur, manchmal auch unregelmäßig: der Kern, rund oder oval, liegt fast immer im Zentrum oder wenig exzentrisch und enthält ein dickes homogenes Chromatinnetz. Manchmal sind auch zwei Kerne in demselben Zelleib zu erkennen, und zwar liegen sie an beiden entgegengesetzten Polen der Zelle, die dadurch eine ovale, längliche Gestalt angenommen hat. Die zweite Lymphocytenform ist durch kleine Elemente vertreten, die nur äußerst wenig Protoplasma in Gestalt eines vollständigen ringförmigen oder halbmondförmigen Saumes um den Kern herum enthalten. Der Kern ist ebenso rund und chromatinreich wie bei der ersten Form, aber etwas kleiner: ja man findet ganz kleine Kerne, die kaum vier oder fünf Mikromillimeter erreichen. Beide Arten lassen sich ganz gut auf die zwei Lymphocytensorten des Blutes zurückführen, und sind wesentlich dieselben, die bei dem gewöhnlichen Tuberkel die lymphoide periphere Zone bilden. Bei den jungen Granulationsbildungen sind sie unregelmäßig hier und da zwischen den übrigen Elementen zerstreut; bei den alten Konglomerattuberkeln bilden sie auch eine periphere Umgrenzung der einzelnen Tuberkeln.

Die epithelioiden Zellen sind bei der Implantationstuberkelbildung reichlich vertreten. Auch hier sind sie im Anfangsstadium mit anderen Elementen vermischt, später verlieren sie sich allmählich und konvergieren in einem Zentrum zusammen. Sie haben ein undeutlich begrenztes Protoplasma, häufig in Fortsätze ausgezogen. Der bläschenförmige Kern ist unregelmäßig gestaltet, oval oder länglich, oder abgeschnürt. Häufig schmelzen die epithelioiden Zellen zusammen und stellen Bilder von Riesenzellen dar, mit zackiger Kontur und hellem Hof. Diese Riesenzellen enthalten manchmal Tuberkelbazillen. Die Verkäsung beginnt in der gewöhnlichen Weise im Zentrum.

Bei den jungen Neubildungen kommen ferner diejenigen schwer identifizierbaren Zellen vor, die zu gleicher Zeit den Charakter von Endothelien, von Leukocyten und von jungen Bindegewebszellen darbieten können. Solche Elemente sind

gewöhnlich groß, mit reichlichem Protoplasma: ihr Leib nimmt verschiedene Formen an und verzweigt sich oft in Pseudopodien. Ihr Kern, groß und blaß, ist mit Kernkörperchen und einer Kernmembran versehen; manchmal rund oder oval, oft nierenförmig oder bohnenförmig, kann er auch eine Hufeisenform annehmen, ja sich sogar in der Form einem gelapptkernigen Leukocyten nähern. Da, wo die Struktur der Neubildung kompakter wird, sind diese Zellen mehr spindelförmig mit langen spitzen Ausläufern und verzweigen sich in der Weise, daß zugleich mehrere Zellen miteinander in Verbindung stehen. Die Ausscheidung einer fibrillären, kollagenen Substanz zwischen diesen spindelförmigen Elementen vollendet das Bild einer bindegewebigen Umwandlung. — An der Peripherie der tuberkulösen Granulation sind diese länglichen Zellen eng nebeneinander gedrückt, infolgedessen nehmen sie eine flache und unregelmäßige Form an. Auch das Färbungsvermögen des Kerns nimmt zu, während die Kernmembran und die Kernkörperchen immer weniger deutlich gefärbt bleiben. Viele andere Übergangsformen kommen noch dazwischen vor, so daß eine exakte Identifizierung oft unmöglich ist.

Alle diese Elemente sind offenbar von derselben Art, wie diejenigen, die in verschiedenen Formen die Wundheilung zustande bringen (Polyblasten?) und funktionell als Granulationszellen zu bezeichnen sind. Die Frage, ob sie hämatogener oder histiogener Herkunft sind, wollen wir hier vollständig unberührt lassen, da unser Material für solche Untersuchungen kaum günstig ist. Wir begnügen uns mit der Andeutung, daß, auch in histologischer Beziehung die Implantationstuberkulose eine Art von entzündlicher Granulation bildet, die, von der Spezifität abgesehen, in ähnlicher Weise vor sich geht, wie bei der Einheilung von Fremdkörpern oder bei Anwesenheit toxischer Substanzen.

Von allen bis jetzt beschriebenen Zellen sind noch andere Elemente, die offenbar zu den Plasmazellen gehören, zu unterscheiden, obwohl die Eigenschaften der letzteren nicht immer deutlich hervortreten. Bei diesen Zellen ist der Kern ganz und gar charakteristisch: er ist meistens rund und liegt gewöhnlich exzentrisch; das Chromatin ist an der Peripherie

deutlich radförmig angeordnet, während das Zentrum hell bleibt. Das Protoplasma ist auch durch die gewöhnlichen Färbemethoden immer mehr oder weniger tingierbar, manchmal ist es etwas gequollen und läßt mit der Unnaschen Orceinfärbung[68] ein deutliches Spongioplasmanetz erkennen. Die spezifische Plasmafärbung nach Unna[66] oder nach Pappenheim[47] gelingt allerdings nicht in allen diesen Zellen. Am besten und häufigsten sind typische Plasmazellen an der Peripherie der ältesten Tumorbildungen nachzuweisen. Ich muß aber bemerken, daß sie nicht in so großer Anzahl vorhanden sind, wie man es erwarten dürfte mit Bezug auf die Spezifizität des Prozesses, der ja in der Haut so viel Plasmazellen zu schaffen pflegt, daß die entsprechende Granulation den Namen Plasmom erhalten hat (Unna[65]).

Die Mastzellen sind bei der Implantationstuberkulose sehr spärlich, und finden sich hauptsächlich da, wo die Neubildung eine ältere ist und eine fibröse Umwandlung bereits stattgefunden hat. In der benachbarten Serosa sind sie etwas zahlreicher als normalerweise. Gehört den Mastzellen eine sekretorische Fähigkeit, wie es neulich Maximow[36] behauptet hat, wirklich an, so würde bei den betreffenden Neubildungen die spätere Erscheinung der Mastzellen mit solcher Behauptung übereinstimmen.

In der tuberkulösen Granulation finden wir ferner elastische Fasern, manchmal in die Länge gezogene, manchmal in Klümpchen zusammengerollt; sie stammen offenbar von der Grenzlamelle und wurden von den auswandernden Zellen hierhin transportiert. Eine Auffaserung der Elasticalamelle ist allerdings bei der reinen oberflächlichen Wucherung selten zu konstatieren, tritt aber deutlicher hervor, wenn die Serosa selbst infiltriert ist. Kleine Gefäße, mit elastischen Fasern versehen, scheinen in der Neubildung ziemlich früh aufzutreten.

Die Tuberkelbazillen sind bei der Implantationstuberkulose sehr spärlich vorhanden, so daß sie nur mit großer Mühe und Geduld nachzuweisen sind; aber — wie schon Prof. Orth gesagt hat — je mehr Mühe man sich gibt, um so sicherer wird man sie auch finden. Demnach sind also die negativen Befunde wohl auf mangelhafte Untersuchungen zurück-

zuführen. Die Entwicklung der Neubildung ist nicht proportional der Menge der Tuberkelbazillen, so daß auch hier die produktive Reaktion vielmehr von der Giftigkeit der Keime als von der Zahl derselben abhängig zu sein scheint.

Die Bazillen finden sich meistens in den verkästen Herden oder in den Verschmelzungsriesenzellen; in den jungen proliferierenden Zonen sowie in den hier vorkommenden typischen Riesenzellen (Teilungsriesenzellen) sind sie selten nachzuweisen. Manchmal finden sie sich auf der Oberfläche der Granulation, in Exsudat eingeschlossen, und liegen dann in den äußeren Falten der Neubildung oder in den Lücken zwischen derselben und der darunter liegenden Serosa. Hier setzen sie sich von der Peritonealflüssigkeit ab, und haben wir damit einen neuen Beweis ihres freien Vorhandenseins in der Bauchhöhle.

Zusammenfassung.

Tuberkelbazillen können auf zweierlei Weise in die Bauchhöhle gelangen: direkt infolge Durchbruchs tuberkulöser Herde, die dicht an der Serosa sich entwickelt haben; indirekt auf dem Wege der Lymphbahnen, und zwar von den Organen aus, die zu der Bauchhöhle in Beziehung stehen, oder auch von der Pleurahöhle aus vermittelst der perforierenden Lymphgefäße des Zwerchfells.

Die Bazillen setzen sich auf der Oberfläche der Serosa fest, mit Vorliebe für diejenigen Stellen, wo die Darmbewegungen nicht hinreichen und eine weitere Entwicklung mit Tuberkelbildung mechanisch nicht gestört wird. Diese Stellen sind zunächst die Falten des kleinen Beckens (Douglasscher Raum resp. Plica recto-uterina und utero-vesicalis), dann die obere Fläche der Leber, die untere des Diaphragmas und die vordere der Milz.

Die so entstehende Implantationstuberkulose ist hauptsächlich durch ihre oberflächliche Lage gekennzeichnet. Zweierlei Bildungen können unterscheiden werden: konfluierende Granulationsbeläge und isolierte Konglomerattuberkel. Letztere sind meistens im größten Teil ihres Umfanges frei und hängen vermittelst eines mehr oder minder starken Stiels an der Serosa.

Von der gewöhnlichen Tuberkulose weicht die Implantationstuberkulose durch die ausgesprochene Vascularisation sämtlicher Neubildungen und durch den Polymorphismus ihrer histologischen Konstitution etwas ab. Sie nähert sich sehr der entzündlichen Neubildung, speziell in den ersten Stadien.

Die Deckzellen scheinen bei der Implantationstuberkulose keine Rolle zu spielen und sich durchaus passiv zu verhalten. Die Neubildung wird offenbar hauptsächlich von ausgewanderten Elementen gebildet.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Herrn Geheimrath Professor Orth für den vielseitigen Rat und das rege Interesse, das er mir bei Ausarbeitung dieses Themas entgegengebracht hat, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Auch für die Überlassung des Arbeitsplatzes im Pathologischen Institut zu Berlin, möchte ich nicht versäumen, hier nochmals zu danken.

Literatur.

1. Abramow, Zieglers Beiträge z. path. Anatomie u. z. allg. Pathologie, Bd. XXIII.
2. Appel, Die Herkunft des Fibrins auf serösen Häuten. Inaug.-Diss. Göttingen 1894.
3. Beck, Wiener klin. Wochenschrift 1893.
4. Bizzozero, Giornale di scienze mat. fis. e biol., 1866.
5. Birsch-Hirschfeld, Lehrbuch d. pathol. Anatomie.
6. Borschke, Dieses Archiv, Bd. 127.
7. Borst, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, IV, 1897.
8. Derselbe, Verhandl. d. phys.-med. Gesellschaft z. Würzburg, 1897.
9. v. Brunn, Zieglers Beiträge, Bd. XXX.
10. Bruns, Beiträge z. klin. Chigurgie, Bd. 9, 1892.
11. Büngner, Zieglers Beiträge, Bd. XIX.
12. Büttner, Zieglers Beiträge, Bd. XXX.
13. Burckhardt, Beiträge z. klin. Chirurgie, Bd. 30, 1901.
14. Coenen, Dieses Archiv, Bd. 163.
15. Cornil, Archives d. méd. experimentelle, 1897.
16. Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique.
17. Foà, Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XXVI.
18. Derselbe, Lavori dell' Istit. d. Anatomia Patologica di Torino, 1901.
19. Goldmann, Beiträge z. klin. Chirurgie, Bd. XIII, 1895.
20. Graser, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. XXVII.

21. Grawitz, Charité-Annalen, 1886.
22. Hammerl, Zieglers Beiträge, Bd. XIX.
23. Hegar, Deutsche medizinische Wochenschrift, 1897.
24. Heinz, Münchener medizin. Wochenschrift, 1900.
25. Derselbe, Dieses Archiv, Bd. 167.
26. Hinsberg, Dieses Archiv, Bd. 152.
27. Kaulich, Prager Vierteljahresschrift, 1871, II.
28. Kiener, Arch. d. phisiol. norm. et path., 1880.
29. Kolossow, Archiv f. mikr. Anatomie, Bd. XLII.
30. König, Centralblatt für Chirurgie, 1884.
31. Küttner, Beiträge z. klin. Chirurgie, Bd. XL.
32. Letulle, Archiv. gén. d. Médecine, 1892.
33. Maximow, Zieglers Beiträge, Suppl., Heft V, 1902.
34. Derselbe, Zieglers Beiträge, Bd. XXXIV.
35. Derselbe, Centralblatt f. allg. Pathologie, 1903.
36. Derselbe, Zieglers Beiträge, Bd. XXXV.
37. Marchand, Zieglers Beiträge, Bd. IV.
38. Derselbe, Sitzungsberichte d. Gesellsch. z. Beförd. d. gesamt. Naturwiss. z. Marburg, 1897.
39. Derselbe, Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellschaft, 1898.
40. Martin, Arch. d. phisiol. norm. et path., 1881.
41. Mac Callum, Anatomischer Anzeiger, Bd. XXIII.
42. Mönckeberg, Zieglers Beiträge, Bd. XXXIV.
43. Muscatello, Münch. med. Wochenschrift, 1900.
44. Derselbe, Dieses Archiv, Bd. 142.
45. Neumann, Dieses Archiv, J. 1903.
46. Orth, Lehrbuch d. spez. path. Anatomie, I. Bd.
47. Pappenheim, Monatsschr. f. prakt. Dermatologie, 1901.
48. Derselbe, Dieses Archiv, Bd. 165.
49. Derselbe, Dieses Archiv. Bd. 169.
50. Patella. Policlinica 1902 — sez. pratica.
51. Paladino, Giornale intern. d. scienze mediche, 1882.
52. Pertick, Wiener med. Wochenschrift, 1890.
53. Ponfick, Berliner klin. Wochenschrift, 1890.
54. Ranvier, Comptes rendus, CXII.
55. Recklinghausen, Dieses Archiv, Bd. 26.
56. Derselbe, Strickers Handbuch der Geweblehre. I. Lymphgefäße.
57. Derselbe, Dieses Archiv, Bd. 100.
58. Rindfleisch, Lehrbuch der path. Geweblehre.
59. Roloff, Arbeiten auf dem Gebiet d. path. Anatomie, hrsg. von Baumgarten, 1896.
60. Rokitansky, Lehrbuch d. path. Anatomie.
61. Sulzer, Dieses Archiv, Bd. 143.
62. Thormayer, Zeitschrift f. klin. Medizin. 1884.
63. Tilger, Dieses Archiv. Bd. 138.

64. Tousset, Modifications cellulaires dans l'inflammation simple du Peritoine. Thèse de Paris 1897.
65. Unna, Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1891, Bd. 12.
66. Derselbe, Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1895, B. 21.
67. Derselbe, Deutsche mediz. Zeitung, 1896.
68. Derselbe, Monatshefte f. prakt. Dermatologie, 1903, Bd. 36.
69. Vierordt, Zeitschrift f. klin. Medizin, 1888.
70. Weigert, Deutsche mediz. Wochenschrift, 1883.
71. Ziegler, Zieglers Beiträge, Bd. XXI.
72. Derselbe, Centralblatt f. allg. Pathologie, 1903.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

Fig. 1. Konfluierende Granulationsbildung. A Epithel in der Serosa, gut erhalten; b Basalmembran, etwas verdickt; B Elastica Grenylamelle; C fundamentale bindegewebige elastische Schicht; D Subserosa; tbs tuberkulöse Schicht.

Fig. 2. Weiter entwickelte konfluierende Granulationsbildung. mit verdickter Basalmembran b, und Verbindungsbrücke vb; A Epithel, nur hier und da erhalten, meistens abgestoßen. B, C und D wie in Fig. 1. (Fig. 1 und 2 weiter im Text erklärt.)

Fig. 3. Oberflächliche junge Knötchen. Se Serosa; tbc tuberkulöse Neubildung.

Fig. 4. Polypöse tuberkulöse Neubildung. Se, tbc wie in Fig. 3.

Fig. 5 und 6. Gestielte Konglomerattuberkel am Ligamentum latum, in Fig. 5 mehr peripher, in Fig. 6 mehr zentral getroffen. St Stiel: Se (in Fig. 6) Serosateil auf der der Konglomerattuberkel sich stützte. (Weitere Erklärungen im Text.)

Fig. 7. Gestielte Konglomeratuberkel am Epikard, Ep exzentrisch getroffen, mit dem Stiel; M Myokard; Fg subepikardiales Fettgewebe: K Kapsel.

XXIV.

Beitrag zur Lehre vom Aneurysma spurium.

Von

Dr. med. Walter Kallenberger.

Assistenten am Pathologischen Institut zu Bern.

(Hierzu Taf. XIII).

In der Lehre vom Aneurysma spurium oder traumaticum begegnen wir zwei Auffassungen hinsichtlich der Begrenzung des Aneurysmas und namentlich der Entstehung und Zu-

sammensetzung seiner Wand. Es handelt sich für uns hier zunächst nicht um die späteren Stadien, sondern in erster Linie um die frisch entstandenen, perforierenden Wunden des Arterienrohres. Die landläufige Ansicht ist die, daß das durch die Arterienwunde in die Umgebung sich ergießende Blut zuerst diffus in dieser sich verbreitet, bezw. bald von der Umgebung etwas abgegrenzt wird und in eine Höhle fließt, zu deren Begrenzung eben die durch das ergossene Blut entzündlich gereizte Umgebung den bindegewebigen Sack liefert. Sowohl in chirurgischen[1]) als pathologisch-anatomischen[2]) Abhandlungen ist diese Lehre in alter und neuer, ja neuester Zeit vorgetragen.

So sagt Fischer in der Deutschen Chirurgie (l. c.) S. 156, um jeweils nur die Autoren aus der neuesten Zeit anzuführen: „Um die peripherischen Schichten der ausgetretenen gerinnenden Blutmassen bildet sich ein derbes Bindegewebe, das mit der verdickten Adventitia in festem Zusammenhange steht. Bleibt der Defekt in der Arterie offen, so kann das Blut in den bindegewebigen Sack eintreten.“ S. 163 . . „oder die Wunde der Arterie bleibt klaffend, die Blutung dauernd fort, das austretende Blut sammelt sich um die verletzte Stelle an; das

[1]) Billroth, Lehrbuch der allgemeinen chirurg. Patholog. und Therapie. 1875.
Weber in Handbuch der allg. und spez. Chirurg. II. 2. 1. Hälfte 1882. S. 173.
Löbker, Aneurysma in Eulenburgs Realenzyklopädie. III. Aufl. 1894. S. 586.
Fischer, Fr., Krankheiten der Lymphgefäße, Lymphdrüsen und Blutgefäße in der „Deutschen Chirurgie.“ Lieferung 24 a. S. 156, 163.
Hofmeister und Schreiber, Handbuch der prakt. Chirurgie von Bruns, Bergmann, Mikulicz IV. pag. 73. 2. Aufl. 1903.

[2]) Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologisch. Anatomie. I. Aufl. 1876.
Marchand, Arterien in Eulenburgs Realenzyklopädie. III. Aufl. 1894. S. 261.
Ribbert, Lehrb. d. spez. path. Anatomie. 1902.
Ziegler, ebenda, 1902. S. 65.
Schmaus, Grundriß der path. Anatomie. 1904.
Kaufmanns Lehrbuch. III. Aufl. 1904. S. 70.
Schrötter, Nothnagels Handbuch. Erkrankungen der Gefäße. XV. III. S. 323.

umliegende mitverletzte Gewebe wird auseinander getrieben; es entsteht ein mit der Arterienwand in Verbindung befindlicher Bluterguß, das arterielle Hämatom. Falls die peripherisch der Gerinnung anheimfallenden Blutmassen nachträglich von einer Bindegewebsschicht umschlossen werden und diese mit der Adventitia verwächst, ist das Aneurysma spurium traumaticum zur Ausbildung gekommen."

Eine ganz ähnliche Auffassung finden wir im Handbuch der praktischen Chirurgie, IV. Bd., S. 73: Entweder kommt es bei breiter Eröffnung des Gefäßes zunächst zur diffusen Blutinfiltration, aus der das Aneurysma durch narbige Verdichtung des angrenzenden Gewebes allmählich gewissermaßen herauskristallisiert, oder die Gefäßwunde wird zunächst verschlossen und die Aneurysmabildung erfolgt erst sekundär durch Ausdehnung der Narbe.

Marchand (l. c.) läßt die Wand des Aneurysmasackes ebenfalls erst nachträglich entstehen, indem sich in der Umgebung des Blutergusses allmählich eine feste Bindegewebswand bildet.

Bei Ziegler (l. c.) lesen wir über die Entstehung des An. spurium: Werden die Gefäßwände ganz durchtrennt und kann das Blut nicht nach außen oder nach einer Körperhöhle abfließen, so entsteht ein durch das umgebende Gewebe abgegrenztes arterielles Hämatom. Bildet sich im Lauf der Zeit in der Peripherie der geronnenen Blutmasse ein bindegewebiger Sack und tritt in diesen Sack . . . . durch die Reißstelle im Gefäß Blut ein, so stellt dieser Sack ein Aneurysma spurium dar.

Auf dieselbe Art entsteht es nach Kaufmann (l. c.) . . . Anfangs nur aus dem verdrängten, angrenzenden Bindegewebe bestehend, wird die Sackwand später (in Wochen) durch Wucherung verdickt und zu einer selbständigen Wand.

Dieser, wie wir sehen, allgemein verbreiteten Ansicht steht die andere gegenüber, nach welcher das Aneurysma spurium mit dem extravasierten Blut nichts zu tun hat und von Anfang an circumscript ist. Es ist unter allen Umständen in den ersten Tagen, nur der durch den Blutstrom ausgeweitete Plättchen- und Fibrinthrombus, der die Arterienwunde sofort nach der Verletzung geschlossen hat.

Der erste, der diese Ansicht klar ausgesprochen hat, ist Roser, unter seiner Leitung ist die Arbeit von Hain[1]) entstanden, der über zwei neun Tage alte und über ein zehn Wochen altes Aneurysma berichtet.

Es sei mir gestattet, über diese Arbeit kurz zu referieren, umsomehr als ich in der mir zugänglichen Literatur keine anatomisch untersuchten Fälle gefunden habe, welche die ersterwähnte Ansicht über die Entstehung der falschen Aneurysmen zu stützen geeignet wären.

Der erste Fall ist ein 9 Tage altes Aneurysma spurium der linken Arter. radial. beim Übergang in den Hohlhandbogen. Es findet sich ein klein wallnußgroßer Tumor, dessen Wand zwischen 2 bis 3 mm und 5 bis 6 mm dick ist; der größte Durchmesser der Höhle ist 15 mm, die Oberfläche des Tumors glatt, seine Farbe dunkelrot. Mikroskopisch finden sich „Fibrin, Blutkörper und Blutfarbstoff“, „kein“ neugebildetes Bindegewebe.

Im zweiten Fall handelt es sich um die linke Art. poplit., an der oberen Seite der Arterie ist ein Aneurysma mit einem Durchmesser von 22 mm und einer Wanddicke von 2 mm, die Höhle mit einem größten Durchmesser von 18 mm. Auf der entgegengesetzten Seite der Arterie findet sich ein Aneurysma mit einem Durchmesser von 9½ mm.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt das gleiche Resultat wie beim ersten Fall.

Als dritten Fall führt er ein 10 Wochen altes Aneurysma an ohne jede nähere makro- und mikroskopische Beschreibung. Seine Ansicht über Bildung und Entstehung des Sackes führe ich wörtlich an: „Nach Verletzung der Arterie und folgender Kompression hat sich in diesen Fällen die Arterie mit Blutcoagulis geschlossen. Nach Wegnahme der Kompression vermochte dieses Coagulum dem Blutdruck nicht zu widerstehen. Es wurde allmählich ausgedehnt und von der Öffnung des Gefäßes weggedrängt, ihm nach sickerte nun das Blut und trieb durch den Druck, unter welchem es stand, auch das umliegende Gewebe auseinander, die äußersten Schichten des coagulierten Blutes (des Verschlußthrombus) bildeten somit den eigentlichen Sack des Aneurysmas.“

Für diese Ansicht spricht nach Hain die leichte Isolierung des Sackes in seiner Umgebung und das völlige Fehlen von neugebildetem Bindegewebe.

Abgesehen von Hain habe ich in der mir zugänglichen Literatur nichts über falsche Aneurysmen, die mikroskopisch untersucht worden sind, gefunden. Bei der Besprechung der mannigfachen Versuche, die angestellt worden sind, um Aneurysmen

[1]) Beitrag zur Lehre vom Aneurysma traumat. I.-D. Marburg 1873.

künstlich zu erzeugen, können wir uns kurz fassen. Einmal sind die Verletzungen, die dabei aufgetreten sind, keine die ganze Arterienwand penetrierenden gewesen. Quincke[1]) verletzte die Innenfläche von Arterien bei Hunden; Zahn[2]) umschnürte mit Seidenfäden die Carotiden bei Kaninchen; D'Anna[3]) und Malkoff[4]) quetschten und letzterer dehnte mittlere Arterien von Hunden und Kaninchen; Fabris[5]) ätzte die Arterienwand mit Silbernitrat. Die Folge war die, daß zweitens nie traumatische Aneurysmen entstanden sind, d. h. Blutsäcke, die mit dem Arterienlumen kommunizierten. In dem einen Teil der Experimente trat vielmehr Vernarbung ein infolge Bindegewebsproduktion des Endothels, einmal sogar mit nachträglicher Verengung des Lumens, in dem andern Teil entwickelten sich kleine wahre Aneurysmen, deren Wand aus der mehr oder weniger veränderten Adventitia bestand.

Nur die experimentelle Arbeit von Fräulein Schulz[6]) möchten wir etwas eingehender besprechen, da in derselben die Rosersche Auffassung eine wesentliche Stütze erhält. Schulz bekam bei ihren Versuchen nach Einschnitten in Arterien einen mit konvexer Fläche vorspringenden Sack, der mit seinen seitlichen Rändern an die durchschnittenen Gefäßhäute sich anlegte und völlig aus kanalisiertem Fibrin — am fünften Tage nach der Verletzung ist das Gewebe am schönsten — besteht.

„Das Gewebe selbst besteht aus einer homogenen oder ganz blassen und undeutlich körnigen Grundsubstanz. mit Hämatoxylin und Karmin sich

[1]) Quincke in Ziemssens Handbuch. Bd. VI. II. Aufl. 1879.

[2]) Zahn, Untersuchung über die Vernarbung von Querrissen der Arterienintima und Media nach vorheriger Umschnürung. Dieses Archiv. Bd. 96. 1884.

[3]) D'Anna, Sulla contusione dei vasi sanguigni. Il Policlinico 1897. Nr. 2 zitiert nach Malkoff s. u.

[4]) Malkoff, Über die Bedeutung der traumatischen Verletzungen von Arterien (Quetschung, Dehnung) für die Entwicklung der wahren Aneurysmen und der Arteriosklerose. Zieglers Beiträge. Bd. 25. 1899.

[5]) Fabris, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Aneurysmen. Dieses Archiv. Bd. 165. 1901.

[6]) N. Schulz, Über die Vernarbung von Arterien nach Unterbindungen und Verwundungen. I.-D. Bern 1877.

färbend, in welcher feine Kanäle sich finden. Letztere sind scharf begrenzt und haben vielfach einen rundlichen Querschnitt, andere sind mehr spaltförmig. Ihr Durchmesser oder ihre Breite ist sehr gering, sie beträgt durchschnittlich 1 μ. In regelmäßigen Abständen sind in ihnen längliche, stäbchenförmige Kerne enthalten, welche mit Hämatoxylin sich intensiv färben, wahrscheinlich hängen diese Kanäle mit dem Lumen zusammen. Ihr Verlauf ist sehr regelmäßig und ist der inneren und äußeren Oberfläche des Sackes parallel.“

Schulz leitet die Substanz dieses Sackes, entsprechend den damals vorliegenden berühmten Untersuchungen von Zahn über die Thrombenbildung, von den farblosen Blutkörpern ab. Wir wissen jetzt, daß Zahns Beobachtungen die wichtige Korrektur erfahren haben, daß an die Stelle der Leukocyten wesentlich die Blutplättchen zu setzen sind. Schulz stellt diesen fibrinösen Sack als Typus für die falschen oder traumatischen Aneurysmen hin, betreffs deren Entstehung sich ihre Ansicht völlig mit derjenigen Hains deckt.

Bis hierher haben wir bei der Besprechung der in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen nur die frischen falschen Aneurysmen im Auge gehabt.

Für das spätere Schicksal der Aneurysmen ist die Mitteilung von Czerny[1]) wichtig: er fand an einem fünf Monate alten traumatische Aneurysma der Arteria femoralis in den äußeren Schichten Bindegewebe, auf welches nach innen zu eine Schicht Granulationsgewebe folgt, und dieses wächst nach ihm nunmehr in den fibrinösen Thrombus herein, welcher das Aneurysma ausfüllt.

Eine ganz ähnliche Auffassung trägt Tillmanns[2]) in seinem Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie vor: „Die Entstehung des traumatischen Aneurysmas erfolgt in der Weise, daß der wandständige Thrombus und das umgebende lockere Bindegewebe durch das Andrängen der Pulswelle allmählich nachgeben, daß schließlich ein Sack entsteht, dessen Wandungen aus den äußersten Schichten des Thrombus, den umgebenden Weichteilen und aus neugebildetem Bindegewebe besteht.“

[1]) Czerny, Ein Aneurysma varicosum. Dieses Archiv. Bd. 62. 1875.
[2]) Lehrbuch der allg. Chirurgie. 6. Aufl. S. 469.

Fast auf dieselbe Weise entsteht nach Orth[1]) das Aneurysma traumaticum: „Zuweilen aber wird durch den Blutdruck das Fibrin ausgebuchtet, es entsteht aus dem zusammengedrängten und verdichteten Bindegewebe in der Umgebung des Blutgerinnsels eine fibröse Membran, welche mit dem an dem Rißrand aus der Gefäßwand selbst hervorgehenden Granulationsgewebe sich vereinigt und so den Aneurysmasack herstellt."

Ich gebe nun eine Beschreibung meiner beiden Fälle, sie stellen reine traumatische Aneurysmen dar.

Fall I. Am 24. März 1904 wurde dem Institut zur Untersuchung eine Cyste übergeben, die der klinischen Diagnose nach ein geplatztes Aneurysma der Art. tibialis antica vorstellte und von einer 21 jährigen Patientin stammte. Genauere klinische Angaben waren nicht zu erhalten.

Makroskopisch fand sich ein rundlicher Sack vor, der etwa 1½ cm hoch war und mit einer länglich ovalen Öffnung von 13 : 7 mm Durchmesser versehen war. Das Lumen war leer. Die Wanddicke wechselt zwischen ½ und 2½ mm. Die Oberfläche wie auch die Innenfläche sind glatt. Die Konsistenz des Sackes ist ziemlich fest. An einer Seite nahe der ersten Öffnung findet sich in der Wand eine Unterbrechung von 1,5—2 mm, die, wie bei genauerer Untersuchung sich ergab, eine Rißstelle darstellt.

Der Sack wurde nach Erhärtung in Formol in vier Blöcke parallel zur erwähnten Öffnung zerlegt, derart, daß der letzte Block die Kuppe des Sackes tangential trifft, und in Celloidin eingebettet.

Wir geben die mikroskopische Beschreibung eines Querschnittes ungefähr durch die Mitte des Sackes und bemerken, daß sämtliche Blöcke, von ganz geringen Abweichungen abgesehen, dasselbe Bild in den Präparaten bieten.

Bei Hämalaun-Eosinfärbung, namentlich aber bei van Gieson, erkennt man auf der Innenfläche der Wand eine dünne Auflagerung von etwas zellreichem Gewebe.

Die Wand selbst besteht im großen und ganzen aus einem bei van Gieson sich mehr oder weniger gelb bis gelbbraun färbenden Gewebe, in dem sich bei Lupenvergrößerung in wechselnder Zahl, bald mehr gegen die Innenfläche, bald mehr nach außen hin, teils mehr diffus zerstreute, teils mehr zu kleinen Häufchen angeordnete Zellen finden. Bei starker Vergrößerung zeigt es sich, daß das gelbbraune Gewebe gegen die Innenfläche hin ganz vorzugsweise aus breiten, netzartig zusammenhängenden Balken besteht. Vielfach ist das Bild so, daß breitere, mehr oder weniger parallel verlaufende Bündel, die Breite der Balken schwankt um 6 μ herum, durch quer oder schräg verlaufende feine Fasern verbunden

[1]) Orth, Lehrbuch der spez. path. Anatomie. I. 1887. S. 249.

sind. So entstehen meist ziemlich unregelmäßig geformte kleine, nur selten größere Maschen, in denen sich neben roten Blutkörpern Lymphocyten und an einzelnen Stellen auch mehrkernige Leukocyten finden. Einzelne der Maschen erscheinen leer. An manchen Stellen der Innenfläche der Wand erreichen die Maschen erhebliche Dimensionen, in ihrer Form sind sie sehr variabel, an diesen Stellen bald rundlich, bald oval, bald auch unregelmäßig und vielfach auch in Form geschlängelter Spalten verlaufend. Diese Räume und Kanäle münden an manchen Orten in das Lumen des Sackes ein. Nur wenige der Kanäle sind leer; die meisten sind dicht mit roten Blutkörpern und vielfach auch mit reichlich ein- und mehrkernigen Leukocyten angefüllt. In einzelnen der Kanäle und Räume findet sich zwischen den Zellen, die an wenigen Stellen nur mangelhafte Kernfärbung zeigen, ein feines Fibrinnetz, an solchen Stellen liegen die Zellen teils in den Maschen des Netzes, teils in dessen Knotenpunkten.

Die schon bei der Betrachtung mit der Lupe erkennbaren zellreichen Partien auf der Innenfläche setzen sich zusammen aus roten Blutkörpern, Lymphocyten, multinucleären Leukocyten, worunter auch solche mit eosinophiler Körnung, hier und da auch aus vereinzelten Schöllchen von Chromatin und einem vielfach ganz feinen, locker gebauten Fibrinnetz. Nur an wenigen Stellen findet man teils einzelne, teils in Gruppen zusammenliegende mittelgroße runde Zellen mit reichlichem gekörntem Protoplasma und ovalem, ziemlich großem bläschenförmigem Kerne. Wir halten diese Zellen für Endothelien, die von der Intima losgerissen worden sind.

Sowohl in den innern als in den mittleren Teilen der Wand liegen stellenweise teils zwischen den Balken, teils in ihnen durch Hämalaun blau gefärbte Kalkkrümel. In ihrer Nähe liegen vereinzelte Endothelien in den Spalten und Maschen. Die größeren Kalkklumpen sind wohl Reste der zerstörten Gefäßwand.

Die mittleren Partien der Wand zeigen ein etwas wechselndes Gefüge. An manchen Stellen wiegen ähnlich breite (7—6 μ) Fibrinbalken vor, wie wir sie eben für das innere Drittel der Wand beschrieben haben. Die Balken schließen meist kleine unregelmäßig geformte Maschen ein, die zum Teil Lymphocyten, Leukocyten und rote Blutkörper enthalten.

An anderen Stellen zeigen die mittleren Partien einen lockereren Bau, indem hier nur vereinzelte dickere gelbbraune Balken mehr oder weniger vollständig, teils rundliche, teils ovale, teils auch ganz unregelmäßig geformte hellere Partien umschließen. Diese trennenden Balken verbreitern sich hier und da zu einem ähnlich dicht gefügten Netz, wie es in den inneren Schichten der Wand beschrieben worden ist. Die helleren Partien setzen sich zum großen Teil aus roten Blutkörpern zusammen, zwischen welchen meist nur spärliche ein- und mehrkernige Leukocyten sich finden. Zwischen den roten Blutkörpern finden sich mehr oder weniger ausgesprochen vielfach netzartig zusammenhängende Stränge und zwischen 2 und 4 μ dicke Balken von gelbbrauner Farbe, welche mit den oben erwähnten dickeren Balken mancherorts in Verbindung treten.

In anderen hellen Partien wiegen die gelbbraunen Teile vor, die hier teils in Form von äußerst unregelmäßigen, netzförmig zusammenhängenden Balken und Klumpen auftreten, teils, wenn auch seltener, in Form eines mehr fädigen Netzes. An den zuerst erwähnten Stellen findet man äußerst unregelmäßig geformte, meist kleine Spalten und Räume, die teils leer, teils mit roten und weißen Blutkörpern gefüllt sind.

Wieder an anderen Stellen erkennt man teils rundliche, teils unregelmäßig begrenzte Herde die schon bei schwacher Vergrößerung durch ihren großen Zellreichtum auffallen. Bei starker Vergrößerung erkennt man, teils in einem homogenen Gewebe, teils zwischen Anhäufungen roter Blutkörper eingelagert, ein- und mehrkernige Leukocyten neben Chromatinklumpen.

Nach außen hin hat die Wand teils einen ganz analogen Aufbau wie auf der Innenfläche, teils finden sich auch hier starke Anhäufungen von Lymphocyten und Leukocyten, die in etwas größeren, aber unregelmäßig geformten Maschen des meist ziemlich großen Balkennetzes liegen.

Wie wir schon früher bemerkten, zeigen die Schnitte durch den übrigen Teil des Aneurysmas im wesentlichen die gleiche Beschaffenheit. Die Verschiedenheiten bestehen nur darin, daß das Fibrin an einzelnen Stellen bald dichter, bald weniger dicht angeordnet ist. Die Maschen, die durch das Fibrinnetz abgegrenzt werden, sind ebenfalls wieder mit roten Blutkörper und gegen die Kuppe hin an einigen Stellen durch stärkere Ansammlungen von Lympho- und Leukocyten angefüllt.

Auf wenigen Schnitten, die nahe der Rißstelle dem weiter distalwärts angelegten Block entstammen, findet man gegen die Rißstelle hin, von ihr aber durch einen breiten Saum roter Blutkörper und spärlichen Fibrins getrennt, einen kleinen Herd von ziemlich zellreichem fibrillärem Bindegewebe mit vorzugsweise langen spindelförmigen Zellen, spärlichen Lymphocyten und vereinzelten Kapillaren. Auf einem Schnitt ist der Herd, welcher bei Obj. 7 Ocul. 1 Leitz gerade das gesamte Gesichtsfeld einnimmt, mehr kompakt und nur in seinen äußeren Lagen durch Fibrineinlagerung auseinandergesprengt. Auf anderen Schnitten ist der Herd durch eingelagertes Fibrin in reichliche längliche Fetzen zersprengt. Gegen das Lumen des Sackes ist der Herd durch eine große Masse von kompaktem Fibrin getrennt. Wir werden wohl nicht fehlgehen mit der Annahme, daß diese Bindegewebsfetzen beim Einreißen der Arterie entweder von der Intima oder wahrscheinlicher von der Adventitia sich loslösten und später mit dem Fibrin gegen die Stelle die stärksten Druckes hin nach außen geschwemmt wurden. Für diese Auffassung ist namentlich der Befund des dicken Fibrinstreifens, der zentralwärts von diesem Bindegewebe sich findet, zu verwerten, und dann auch die Überlegung, daß der Riß in der Arterienwand nicht mathematisch linear sein konnte.

Durch 2% Kalilauge wird das Gewebe nach 2 Tagen vollständig aufgehellt und quillt auf, man erkennt deutlich die homogenen kern- und strukturlosen, 7 μ dicken Balken, zwischen ihnen in schmalen Spalten wenig

des Sackes. Mehr gegen die mittlere Schicht hin laufen etwa 5—10 gleich dicke (4—8 μ) Balken nahe beieinander und nur durch schmale Spalten getrennt, parallel zur Innenfläche der Wand und heben sich dadurch gut von den manchmal etwas größer werdenden Maschen ab. Die Maschen haben den gleichen Inhalt wie die vorher beschriebenen. Wo die Maschen etwas weiter auseinander rücken, ist das Fibrin besonders gut entwickelt in den Knotenpunkten.

In der mittleren Schicht, die schon bei Lupenvergrößerung den Eindruck einer homogenen Beschaffenheit macht, liegen die Balken dicht beieinander und verlaufen meist parallel zur Innenfläche der Wand; ihre Dicke beträgt etwa 10 μ. Sie werden häufig durch kurze Querbalken verbunden, auch hier entstehen dadurch rundlich-längliche Maschen und Spalten, die größtenteils mit feinkörniger Masse, spärlichen roten Blutkörpern und Leukocyten gefüllt sind.

An anderen Stellen sind die Balken zu einer homogenen Masse verschmolzen, in ihr liegen in regelmäßigen Abständen meist längliche Spalten mit einem Durchmesser von 1—1,5 μ. Diese sind scharf begrenzt, oft lineär, oft zackig. Ihr Verlauf ist parallel zur Wand. Teils sind sie leer, meist aber mit feinkörniger Masse gefüllt. Das ganze Bild erinnert durch seine Regelmäßigkeit deutlich an die Beschreibung, die Schultz (siehe oben) gegeben hat. Gegen die äußere Schicht hin nehmen die Leukocyten in dem einen Teil der etwas breiter werdenden Spalten zu, daneben finden sich, meist in den Balken selbst, bläulich gefärbte Ringe (Kalk) und in den Spalten zahlreiche Kernfragmente.

In der äußeren Schicht verlaufen die ziemlich weiten, miteinander kommunizierenden Spalten mehr schräg und senkrecht zur Innenfläche der Wand, in ihnen liegt dieselbe krümelige Masse und wenig Leukocyten wie in den beiden andern Schichten. Die Fibrinbalken liegen locker, teils parallel, teils schräg, teils senkrecht zur Innenfläche der Wand, sie sind kurz, erreichen eine Dicke von 7 1/2 μ, verbreitern sich in den Knotenpunkten der Maschen bis zu 15 μ. Die Farbe der Balken ist im Gegensatz zu den intensiv eosinrot gefärbten der mittleren Schicht bloß rötlich und entspricht derjenigen der Balken in der inneren Schicht der Wand.

An der äußeren Fläche der Wand verlaufen die Balken in der Hauptsache parallel zur Innenfläche der Wand, in den Spalten und Maschen liegt manchmal braunrotes Pigment. Auf der Außenfläche aufgelagert finden sich einige rote Blutkörper, vereinzelte Lymphocyten und wenig körnige Massen (rühren vom extravasierten Blut oder von der Operation her).

Wenn wir das Resultat der mikroskopischen Untersuchung der beiden Fälle kurz zusammenfassen, so haben wir einen fibrinösen Sack, der aus Balken von verschiedener Dicke besteht; diese laufen teils der Innenfläche der Wand parallel, teils schräg und senkrecht zu derselben. Zwischen ihnen sind teils weitere, teils engere Spalten und Maschen nachweisbar;

in denjenigen Teilen, in denen die Balken dicht gefügt sind, sind die Spalten zu feinen Kanälen reduziert. Der Inhalt der Spalten und Kanäle besteht zum größten Teil aus roten Blutkörpern, aus zahlreichen ein- und mehrkernigen Leukocyten und vielfach aus Chromatinschollen, selten aus kleinen Verkalkungen; in den größeren Maschen ist teils ein feinfädiges Fibrinnetz, teils eine feinkörnige Masse erkennbar. Von einem den Sack auskleidenden Endothel ist nichts zu entdecken, und ebensowenig von einem Bindegewebe, welches den Sack umgibt.

Wenn wir einen Schluß aus den mitgeteilten mikroskopischen Beobachtungen ziehen dürfen, so können wir, wenigstens für einen Teil der traumatischen Aneurymen, annehmen, daß die Ansicht von Roser, Hain und Schultz zu Recht besteht. Im Anfang wird die Arterienwunde durch einen Plättchen- und Fibrinthrombus geschlossen, dieser weitet sich infolge des Blutdruckes aus und stellt den Sack des Aneurysmas dar. Für die andere Art der Entstehung des traumatischen Aneurysmas liegen in der Literatur keine durch pathologisch-anatomische Untersuchungen gestützen Befunde vor.

Wir dürfen demnach unsern Standpunkt dahin präzisieren: Für die Ansicht, nach welcher das traumatische Aneurysma durch Ausweitung des wandständigen Thrombus entsteht und der Sack im Anfang aus diesem ausgeweiteten Thrombus besteht, liegen einige, wenn auch spärliche, anatomisch untersuchte Fälle vor. Unser zweiter Fall ist aber auch ein Beweis dafür, daß der fibrinöse Sack $^{3}/_{4}$ Jahr lang die alleinige Begrenzung des Aneurysmas bilden kann; er entspricht daher auch nicht vollständig dem Fall, den Czerny (l. c.) beschrieb. Dort war an einem 5 Monate alten Aneurysma zwischen der äußeren Bindegewebsschicht und dem fibrinösen Thrombus ein Granulationsgewebe, das in den Thrombus hereinwächst. Es geht wohl nicht gut an, anzunehmen, daß bei der Operation der Aneurysmen eine fibröse Membran des Sackes zurückgelassen worden ist.

Ob dies die einzige Entstehungsmöglichkeit der falschen oder traumatischen Aneurysmen ist, müssen weitere Beobachtungen zeigen.

Meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Theodor Langhans, spreche ich auch an dieser Stelle für die Anregung zu der Arbeit, für die gütige Überlassung des Materials und für die freundliche Unterstützung meinen aufrichtigen Dank aus.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Fig. 1. Übersichtsbild über den inneren Teil der Wand von Fall I. Hämalaun-Eosin. Leitz. Oc. 1. Obj. 4.
a) Lumen mit roten und weißen Blutkörpern.
b) Fibrinbalken mit schmalen Kanälen, die z. T. ins Lumen münden; in den Kanälen spärliche Leukocyten.
c) Größere Maschen, begrenzt von dicken Fibrinbalken, angefüllt mit reichlichen roten, spärlichen weißen Blutkörpern.

Fig. 2. b) bei stärkerer Vergrößerung. Leitz. Oc. 1 Obj. 7: Ziemlich breite Balken, dazwischen schmale Kanäle, die z. T. mit roten und weißen Blutkörpern gefüllt, z. T. leer sind.

XXV.

Schaumzellentumor der Haut.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern.)

Von

Dr. Konrad Sick,

früherem Assistenten des Instituts.

(Hierzu Taf. XIV.)

Am 5. Mai 1902 wurde aus der chirurgischen Klinik des Herrn Professor Kocher eine durch Operation entfernte Neubildung der Haut dem Pathologischen Institut in Bern zur Untersuchung übergeben, deren Deutung und Klassifikation ganz ungewöhnlichen Schwierigkeiten begegnete. Es konnte nicht lange zweifelhaft sein, daß der Tumor, welcher der Reihe der Bindesubstanzgeschwülste anzugehören schien, nicht den uns geläufigen Bildern von Neubildungen dieser Art entsprach. Und auch im weiteren Verlauf der Untersuchung ergab es sich, daß weder in den allgemein onkologischen Werken noch in der dermatologischen Spezialliteratur übereinstimmende oder

einigermaßen ähnliche Geschwulst- und Zellformen beschrieben waren.

Wenn ich somit als Resultat der Untersuchung es vorweg nehme, daß wir in diesem Objekt eine ganz eigentümliche Art von „Desmoid" vor uns haben, so geschieht das in der Absicht, eine nachfolgende kurze Beschreibung des Tumors zu rechtfertigen. Vielleicht können meine Angaben doch durch vorausgegangene, mir unbekannt gebliebene und durch nachfolgende Beobachtungen ergänzt werden.

Der Beschreibung des Tumors sind einige kurze klinische Notizen vorauszuschicken:

Patientin M. G., 50 Jahre alt, von Delsberg, Kanton Bern, wurde am 17. April 1902 in die chirurgische Klinik in Bern aufgenommen. Aus der Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß die Frau in ihren früheren Jahren immer gesund gewesen sein will. Seit längerer Zeit leide sie an Gebärmuttervorfall, vor zwei Jahren habe sie die „Gliedersucht" gehabt; seither sei der rechte Arm schwer beweglich. In den letzten Monaten sei sie ziemlich stark abgemagert. Vor ungefähr sechs bis sieben Jahren habe sich am oberen Ende des rechten Oberschenkels die Bildung einer Geschwulst bemerklich gemacht, die sehr langsam, aber stetig an Größe zugenommen habe. Nicht ganz belanglos scheint die Angabe der Frau zu sein, daß die Neubildung genau an einer Stelle entstanden sei, wo ihr Mann sie kurz vorher „gekniffen" habe. Es sei damals eine Verhärtung und blaue Verfärbung der betreffenden Hautstelle eingetreten. Die Geschwulst habe keine Beschwerden verursacht, erst in den letzten Zeiten sei sie durch ihre Größe lästig geworden und Druck auf sie (beim Daraufliegen) sei schmerzhaft gewesen. Besonders rasches Wachstum zu irgend einem Zeitpunkt wurde nicht beobachtet.

Aus dem bei der Aufnahme erhobenen Befund ist zu entnehmen, daß die Untersuchung der inneren Organe und ihrer Funktionen — abgesehen von der landesüblichen Struma — keine krankhafte Veränderung ergab. Über den Tumor selbst ist notiert: „Im oberen Drittel des rechten Oberschenkels auf der Außenseite eine eigroße Geschwulst von ovaler Form und derber Konsistenz. Sie ist auf der Fascie gut verschieblich und läßt sich gut abgrenzen. Die Haut darüber ist rot und trocken. Rechts zahlreiche große Inguinaldrüsen mit der Narbe einer Drüsenfistel."

Die Exstirpation wurde am 5. Mai 1902 unter Lokalanästhesie vorgenommen und verlief, wie die Heilung, glatt. Es zeigte sich, daß der Tumor nur in die Haut und das darunter liegende Fettgewebe eingebettet lag; mit der Fascie stand er in keinem Zusammenhang.

Ich schließe hier sofort das Ergebnis einer von mir im November desselben Jahres vorgenommenen Nachuntersuchung der Patientin an. Die Frau präsentierte sich als eine kleine, ziemlich korpulente Person von

dunkler Haar- und Hautfarbe. Eine genaue Untersuchung der Hautoberfläche ließ nirgends eine Geschwulst weder ähnlich wie die beschriebene, noch überhaupt eine entdecken. (Herr Professor Jadassohn hatte die Freundlichkeit, meinen Befund in dermatologischer Richtung zu kontrollieren.) Die Untersuchung der inneren Organe ließ nichts von der Norm abweichendes feststellen, ebensowenig die des Urins. An der Stelle, wo früher die Geschwulst saß, fand sich eine 10 cm lange, schräg von lateral oben nach medial unten verlaufende ½—1 cm breite Narbe. Ihr oberer Anfang war vom Trochant. maj. 9, von der Crist. iliac. ant. sup. 8½ cm entfernt, in ihrem unteren Teil war der Verlauf parallel und ca. 2 cm unterhalb der Inguinalfalte.

Die Narbe war leicht verschieblich, etwas gerötet, nicht druckempfindlich. In ihrer Umgebung waren nirgends Tumorknoten in der Haut fühlbar, die Inguinaldrüsen der gleichen Seite waren deutlich vergrößert, entsprachen aber hierin ganz dem vor einem halben Jahre erhobenen Befunde. Herr Professor Kocher machte der Patientin nunmehr den Vorschlag, sich einer erneuten Operation behufs Herausnahme der vergrößerten Lymphdrüsen zu unterziehen; sie konnte sich aber bisher nicht dazu entschließen. Es kann daher die Möglichkeit einer Drüsenmetastase nicht ausgeschlossen werden; die Wahrscheinlichkeit einer solchen ist freilich nach dem oben Gesagten, besonders in Anbetracht des früheren Bestehens einer Fistel, also entzündlicher Prozesse, gering. Denn letztere erklären die Drüsenschwellung vollkommen genügend.

Zwei Stunden nach der Operation wurde der Tumor dem pathologischen Institut zugestellt. Das Untersuchungsbuch enthält den von mir aufgenommenen makroskopischen Befund, den ich nach dem in Alkohol aufbewahrten Objekt vervollständigt hier wiedergebe:

Linsenförmige Geschwulst der Haut, in der Hauptsache der Cutis angehörend. Sie bildet eine flache (12 mm über die umgebende Haut erhabene) Prominenz von fast kreisrunder, ziemlich scharfer Begrenzung, 45—47 mm im Durchmesser. Die darüber liegende Haut ist unverschieblich mit dem Tumor im Zusammenhang und stark graubraun pigmentiert; auf der Höhe der Prominenz erscheint sie verdünnt, in der Peripherie leicht warzig-höckerig, mannigfach bemerkt man dünne, wie verkümmerte Härchen in den Furchen und Einziehungen der Oberfläche, die ziemlich fest haften. Seitlich setzt sich die Geschwulstmasse mit scharfem Rand gegen die umliegende Haut ab. Nach unten grenzt sie an das subkutane Fettgewebe. in innigem Zusammenhang mit den größeren bindegewebigen Septen der Fettläppchen, in die wurzelartige Stränge des Tumorgewebes sich fortzusetzen scheinen.

Auf dem Durchschnitt sieht man ein durchaus gleichartiges, mäßig transparentes, grauweißes Gewebe, überall durchzogen von netzförmigen, wenig prominenten weißen Faserzügen. (NB. vor dem Einlegen in Alkohol.) Die größte Tiefenausdehnung der Geschwulst beträgt 20 mm, ihre Konsistenz ist sehr derb. Der Tumor wurde nun behufs besserer Fixation mit

dem Rasiermesser in mehrere Scheiben zerteilt und in 96% Alkohol gelegt. Eine mikroskopische Untersuchung des frischen, nicht fixierten Materials wurde wegen der sehr derben Konsistenz und weil die makroskopische Untersuchung keinen Verdacht auf Fettgehalt begründete, nicht vorgenommen. Die Einbettung des Objektes erfolgte in der gewöhnlichen Weise in Celloidin, zur Erzielung feinerer Schnitte wurden aber auch kleinere Blöcke davon in Paraffin eingebettet. Die Celloidinschnitte gelangen je nach der Größe der Schnittfläche in einer Dicke von 15—20 μ; die Paraffinmethode führte nicht zu sehr viel besseren Resultaten: Ganz vollständige Schnitte unter 10 μ konnten auch so nicht fertiggestellt werden. Das Material erwies sich als zu spröde. An Färbungen gelangten zur Anwendung Hämalaun-Eosin, van Giesonsche Färbung, ferner die Färbungen der elastischen Fasern nach Weigert und Unna-Tänzer mit Vor- und Nachfärbung der Kerne durch Boraxkarmin und polychromem Methylenblau. Schöne Bilder ergaben verschiedenartige Methylenblaufärbungen (polychromes Methylenblau, Glyzerinäthermischung, Boraxmethylenblau [Sahli], Differenzierung in Eosinalkohol), sowie besonders auch die M. Heidenhainsche Eisenhämatoxylinmethode, letztere zur Beurteilung der feineren Kernstrukturen. Als sehr wertvoll erwies sich auch die von Unna (Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Band 19, 1894) angegebene Färbung mit polychromem Methylenblau und nachfolgender Behandlung mit Ferrocyankalium und salzsaurem Alkohol zur Differenzierung der protoplasmatischen Substanzen vom collagenen Gewebe. Herr Professor Unna hatte die Freundlichkeit, mir eigene, sehr schöne derartig gefärbte Präparate zur Verfügung zu stellen.

Mikroskopische Beschreibung. An die Spitze der Beschreibung sind die Geschwulstzellen zu stellen, welche die Eigenart der Neubildung ausmachen. Diese stellen sich dar, so weit sie als isolierte Gebilde erkennbar sind, als rundliche, ovale, länglichovale bis wurstförmige Gebilde von einem Durchmesser von 0,012 : 0,02 mm bis einem solchen von 0,04 mm. Eine Zellmembran fehlt vollständig, das noch näher zu beschreibende Protoplasma der Zellen läßt auch mit den stärksten Vergrößerungen nicht die mindeste Verdichtung oder sonstige Strukturveränderung in den Randzonen erkennen. Dadurch bekommen die in die Züge der Zwischensubstanz eingebetteten Zellhaufen das Aussehen vielkerniger Protoplasmamassen mit einem Durchmesser von 0,05—0,15 mm, die wir mit einem wenig prägnanten Ausdruck als Syncytien zu bezeichnen pflegen. Sehr schwer ist freilich die Entscheidung, ob in den Schnitten wirklich ein Zusammenfließen des Zellprotoplasmas anzunehmen ist, oder der Mangel einer Zellmembran und die durchaus gleichmäßige Struktur des Protoplasmas ein Erkennen der physiologischen Zellgrenze unmöglich macht. Letztere Erklärung ließe sich allein aus der Beschaffenheit des Protoplasmas als eine den optischen Gesetzen entsprechende Forderung ableiten. Einen Hinweis auf die relative Selbständigkeit der Zellindividuen könnte man darin erblicken, daß nicht selten eine einzelne Zelle von etwa ovaler Form aus einem solchen Syncytium herausgelöst

und von ihm durch einen schmalen, eben noch erkennbaren Spaltraum getrennt erscheint. Da aber die Beurteilung solcher Bilder wegen der Möglichkeit zufälliger Kunstprodukte durch Schrumpfungs- und ähnliche Prozesse unsicher bleibt, darf man die Annahme von syncytialen Bildungen nicht von der Hand weisen. Polyedrische Zellformen fanden sich nirgends, immer erwiesen sich die Begrenzungsflächen mehr oder weniger stark gekrümmt.

Die Zellkerne sind im Verhältnis zur zugehörigen Protoplasmamasse meist klein zu nennen. Ihr Durchmesser wechselt zwischen dem einfachen bis dreifachen Durchmesser eines Lymphocytenkernes. Seltener trifft man größere Kernformen mit weitmaschigen Kerngerüsten und größeren Chromatinklumpen. Sie sind im allgemeinen von runder Form, die Kernmembran ist nicht selten etwas gerunzelt und dann die Kontur des Kernes eckig. Der bläschenförmige Charakter der epithelialen und epitheloiden Kernformen ist nirgends deutlich ausgesprochen. Die Kerne sind chromatinreicher als jene, das Chromatin ist ziemlich gleichmäßig im ganzen Kerne verteilt, tritt aber gewöhnlich nicht in größeren Haufen und dichten Klumpen, sondern feinkörnig auf. Einzelne Kerne sind diffus, dunkler gefärbt und weniger voluminös (pyknotisch). Kernkörperchen enthält der Kern in der Mehrzahl der Fälle zwei, doch kommen auch 3—5 derartige Gebilde vor. Sie sind stark acidophil. Bei Hämalaun-Eosinfärbung sowie bei Färbung nach van Gieson heben sie sich scharf durch rotviolette bezw. gelbrote Färbung vom übrigen Kerne ab. Hier und da ist eines der Kernkörperchen blasig degeneriert, und zwar finden sich hiervon geringe Grade bis zu sehr auffallenden Veränderungen. Das Kernkörperchen besteht dann aus einer großen, das gewöhnliche Kernvolum übertreffenden, mit strukturloser Masse angefüllten Blase; die übrigen Kernbestandteile sind in Gestalt einer schmalen Sichel an die Peripherie gedrängt.

Die Kerne tragen im allgemeinen die Merkmale der ruhenden Kerne; Karyokinesen sind sehr selten, es fand sich erst nach langem Suchen eine unzweifelhafte. Centrosomen konnte ich auch mit Eisenhämatoxylin nirgends finden. Da das Objekt bald nach der Operation in die fixierende Flüssigkeit gelangte, wird man wohl aus der Seltenheit der Teilungsfiguren auf eine wenig lebhafte Zellteilung schließen dürfen.

Das Protoplasma der Zellen endlich erscheint bei Betrachtung mit stärkeren Trockenlinsen als eine absolut gleichmäßig fein granulierte Masse von gewöhnlichem Verhalten den üblichen Protoplasmafarbstoffen gegenüber. Nimmt man nun die Immersionssysteme zu Hilfe, so tritt an die Stelle des scheinbar granulierten Plasmas eine aus feinsten Waben zusammengesetzte Masse. Diese Waben oder Schäume sind so fein, daß sie mit den starken Trockensystemen (Zeiss E, Leitz 7) nicht mehr deutlich als solche erkannt werden und variieren in ihrer Größe nicht in meßbaren Grenzen. Doch erscheint an manchen Zellgruppen das Protoplasma etwas dichter gelagert zu sein, als es im allgemeinen sonst strukturiert

ist. Eine die Waben erfüllende Inhaltmasse ist nicht erkennbar. In den Wänden der Waben, die in den Schnitten als ein feines Netz erscheinen, und speziell in den Knotenpunkten dieses Netzes kommen bei keiner Färbung mit oder ohne vorhergehende Beizungen, die geeignet sind, im Protoplasma enthaltene Granula zur Darstellung zu bringen, irgendwelche derartige corpusculäre Elemente zum Vorschein, die Kernfarbstoffe festhalten; kurz, der ganze wabige Aufbau der Zelle wird von einer keine weitere Differenzierung zulassenden Protoplasmamasse gebildet, die wir als reines Spongioplasma anzusehen haben.

Sehr auffallend ist nun die Tatsache, daß diese Strukturverhältnisse des Protoplasmas sich in allen Tumorzellen gleichmäßig wiederholen, ohne daß irgendwelche Abweichungen von dem geschilderten Bilde auftreten, die als Vorstadium oder Endprodukt eines Vacuolisierungsprozesses angesprochen werden dürften. Jedenfalls sind nirgends größere Hohlräume anzutreffen, die durch Konfluenz einer Anzahl solcher Waben entstanden sein könnten, wie sie etwa bei der Fettbildung innerhalb von Zellen aufzutreten pflegen.

Es fehlt jedoch nicht ganz an Übergängen von normalen Gewebselementen in die Geschwulstzellen und zwar finden sich diese in der Peripherie des Tumors, da wo er an das Bindegewebe der Cutis angrenzt. Hier sieht man gewöhnliche Bindegewebszellen, auch Endothelien von Saftspalten (vielleicht auch Perithelien von Blutgefäßen) sich an der Neubildung beteiligen. Dies geschieht aber dadurch, daß diese noch deutlich spindligen Zellen gerade die beschriebene wabige Veränderung des Protoplasmas zeigen und anzuschwellen beginnen.

Wie dieser Vorgang, diese Umwandlung des Protoplasmas des genaueren zu deuten ist, dazu fehlt jeder Anhaltspunkt; ebensowenig ist irgend ein ursächliches Moment für die Veränderung aus solchen Bildern abzuleiten.

Damit bin ich auf das Verhalten des Zwischengewebes gekommen, das sich in keiner Beziehung von dem gewöhnlichen, kernarmen fibrillären Bindegewebe unterscheidet. Es bildet dieses ein lockeres Geflechte von einer Breite von 0,1 mm bis herab zu den feinsten Fibrillen, in das die vielkernigen Protoplasmazüge eingebettet sind. Unmittelbar unter der Hautbedeckung, wo offenbar der Ausgangspunkt für die Neubildung zu suchen ist, sind die Maschen des Netzes wesentlich enger. Das bindegewebliche Gerüstwerk steht nach oben in deutlichem Zusammenhang mit dem Rest von Papillarkörper, nach der Seite mit dem Cutisbindegewebe und nach unten mit den die Fettläppchen des Panniculus adiposus durchkreuzenden Faserzügen.

An das Bindegewebsgerüste schließen sich die elastischen Fasern ran, welche sehr unregelmäßig in den verschiedenen Regionen des Tumo verteilt sind. Felder mit ziemlich dichtem elastischen Fasernetz wechseln mit solchen ab, die nur spärliche Fäserchen aufweisen. An der Grenze des unteren und mittleren Drittels des Tumor ist allein etwas konstanter

ein Gewebsstreifen mit zahlreichen elastischen Fasern, der hier wie ein Septum den ganzen Tumor so ziemlich in derselben Höhe zu durchsetzen scheint. Man bekommt im ganzen den Eindruck, daß es sich nur um Verlagerung und Auseinanderzerrung der elastischen Faserzüge und -Netze der Cutis handeln kann und daß die genannten Gewebselemente keinen integrierenden Bestandteil der Neubildung ausmachen.

Als eine auffallendere Erscheinung sind noch die ziemlich zahlreichen Anhäufungen von Lymphocyten und die Bildung eigentlicher Lymphfollikel mit unverkennbaren Keimzentren zu erwähnen, die hauptsächlich in den unteren Partien des Tumors anzutreffen sind, doch keineswegs nur an der Begrenzung gegen das umliegende Gewebe. Oft folgen sie langgestreckt den Bindegewebszügen, häufig bilden sie aber auch rundliche Herde, in deren Zentrum einzelne „Schaumzellen" anzutreffen sind.

Von Blutgefäßen erkennt man in den peripheren Partien häufig kleine Arterien und Venen mit deutlichen Muskelfasern und elastischen Elementen. Gegen das Zentrum zu werden sie spärlicher; hier vermitteln Kapillargefäße, meist mit einem dünnen Mantel des Bindegewebsgerüstes umgeben, die Blutzufuhr. An einer Stelle ließ sich auch ein Nervenstrang weiter in den Tumor hinein verfolgen. Die Lymphgefäße traten nur an einzelnen Stellen in der schmalen bindegeweblichen Schicht des Corium zwischen Epidermis und Neubildung als erweiterte, endothelbekleidete Hohlräume deutlich hervor. Ihre Endothelien zeigten übrigens nirgends progressive Veränderungen. Endlich ist noch das Verhalten der über dem Tumor gelegenen Haut zu charakterisieren. Die Veränderungen dieses Organs sind im wesentlichen passiver Art. Die Epidermis ist auf der Höhe der Geschwulst stark verdünnt, Stratum germinativum und Stratum corneum gleichmäßig stark. An den einzelnen Epithelzellen ist nichts auffallendes zu bemerken, nur zeichnen sich die basalen Schichten durch größeren Pigmentreichtum aus; er übertrifft den der normalen Haut in den angrenzenden Partien. In den Randzonen ist die Verdünnung der Epidermisschichten wenig oder gar nicht bemerkbar. Hier findet sich auch eine beträchtliche Verdickung und Verlängerung des Papillarkörpers, die hauptsächlich durch Auftreten der „Schaumzellen" in ihm hervorgerufen ist, während die normalen Gewebselemente auf einen schmalen Saum zwischen jenen und der Epidermis beschränkt sind. Die Bilder erinnern an die gutartigen Papillome der Haut, nur ist die Verbreiterung und Verlängerung der bindegeweblichen Papille, wie es scheint, nicht durch einfache Hyperplasie des Bindegewebes, sondern durch Einlagerung von Schaumzellen bedingt. Auch die epidermoidalen Gebilde: Haare, Talgdrüsen, Schweißdrüsen werden durch die Neubildung beeinträchtigt und förmlich erdrückt. Die Haare sind dünn, die Wurzel mit ihren Scheiden schmächtig, ziemlich lang ausgezogen. Hier und da finden sich in der Nachbarschaft eines solchen noch einige Fasern eines M. arrector pili. Die Talgdrüsen sind mehrfach von dem Zusammenhang mit der Epidermis gelöst und haben sich zu hirsekorngroßen Cysten mit Wandbelag von geschichtetem Platten-

epithel und strukturlosem Inhalt umgewandelt. Manchmal ist die Epidermisauskleidung verloren gegangen und Fremdkörperriesenzellen bilden die Abgrenzung des Hohlraums gegen die Geschwulst. Spaltförmige Lücken zwischen den Riesenzellen und amorphen Inhaltsmassen zeigen die frühere Anwesenheit von Cholestearinkristallen an.

Kurz zusammengefaßt wäre demnach das Resultat unserer Untersuchung folgendermaßen zu formulieren: Es handelt sich um eine aus Bindesubstanzelementen hervorgegangene Geschwulst mit schaumiger Hypertrophie des Protoplasmas (Spongioplasma, Leydig[1]) ihrer Zellelemente.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß mein erstes Bestreben war, die eigentümliche Neubildung in den uns geläufigen Kategorien der Geschwülste unterzubringen. Daß es sich hier um etwas ungewöhnliches handeln müsse, war von vornherein nicht anzunehmen; aber die Versuche, die Neubildung einem der üblichen Typen einzureihen, blieben unbefriedigend und Untersucher von großer Erfahrung bestätigten die Neuheit des beobachteten Bildes. Eines war bald als gesichert zu betrachten: Epithelialer Natur konnten die Geschwulstzellen nicht sein. Dagegen sprach die Gestalt und der Bau der Kerne, das starke Überwiegen des Protoplasmas, der Mangel eines eigentlichen Stromas und endlich ganz besonders die Übergangsbilder in der Peripherie des Tumors von Bindesubstanzelementen in „Schaumzellen". Aber wohin war dieses Objekt in der Reihe der Bindesubstanzgeschwülste zu stellen?

Die große Variabilität der Zellformen bei den Sarkomen schien es nahe zu legen, die Neubildung bei diesen einzureihen. Aber eine ganze Reihe von Eigentümlichkeiten sprachen gegen ihre Zugehörigkeit zu ihnen: Die hohe Differenzierung der Zellen, das langsame Wachstum mehr in infiltrierender als in destruierender Form, das Verhalten des Bindegewebes und der Gefäße. Endlich war der einheitliche, spezifische Charakter der Geschwulstzellen viel zu scharf umgrenzt, als daß er mit irgend einer Form wuchernder Bindesubstanzelemente von embryonalem Typus hätte identifiziert werden können. Herr Professor Jadassohn in Bern, dem die Neubildung ebenfalls unbekannt war, hatte die Liebenswürdigkeit, das Objekt Herrn

[1]) Zelle und Gewebe, 1885.

Professor Unna zur Begutachtung vorzulegen. In der freundlichsten Weise hat Professor Unna mir seine Auffassung mitgeteilt, sowie eine Anzahl Schnitte mit spezifischen Färbungen zur Verfügung gestellt. Ich bin ihm hierdurch zu ganz besonderen Danke verpflichtet. Nur durch das Votum eines so erfahrenen Kenners der Hautpathologie: „Der Tumor ist mir nicht vorgekommen und ich glaube — wenigstens von der Haut — nicht beschrieben", bin ich berechtigt, jenen als ein Novum zu bezeichnen.

Auf einen möglichen Einwand muß ich noch etwas näher eingehen. Die mikroskopischen Bilder der in Alkohol fixierten Objekte ähneln in gewisser Beziehung, aber doch wohl nur oberflächlich, gleichartig behandelten Schnitten von Xanthomen. Es gelang mir, durch das Entgegenkommen von Dr. Touton-Wiesbaden, ähnlich behandelte Schnitte, zumeist von Augenlidxanthomen, zur Untersuchung zu erhalten. Das Studium dieser Objekte, sowie die Benutzung der früheren histologischen Beschreibungen von Xanthomen (Waldeyer[1]), Virchow[2]), Borst[3]), Jarisch[4]), Unna[5]), — bei den 3 letzteren Autoren eingehende Literaturangaben — Kaposi[6]), Touton[7]), Török[8]), Knaus[9]), Wagner[10])) brachten mich bald zu der Überzeugung, daß wesentliche Unterschiede die Abtrennung der vorliegenden Geschwulst von der Gruppe der Xanthome notwendig machten. Auch die bisher bekannten Varietäten der Xanthome (Fibroxanthom [Unna], Riesenzellxanthom, Xanthoma elasticum) konnten nicht in Betracht gezogen werden.

Als hauptsächlichste Unterscheidungsmerkmale möchte ich nennen:

1. Das vollständige Fehlen der Gelbfärbung des Geschwulstgewebes, während diese Farbe von allen Untersuchern geradezu als in die Augen springend bezeichnet wird.

[1]) Dieses Archiv 53. [2]) Die krankhaften Geschwülste.
[3]) Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.
[4]) Nothnagel, Spez. Pathol. u. Ther. 24. 1900.
[5]) Die Histopathologie der Hautkrankheiten. 1894.
[6]) Hautkrankheiten. [7]) Vierteljahrh. f. Dermatol. 1885.
[8]) Annal. de Dermat. et de Syph. 1893 u. 1894. Zitiert nach Herxheimer, Erg. d. pathol. Anat. 1894 und 1898.
[9]) Dieses Archiv 116 [10]) Inaug.-Diss. Würzburg 1897.

2. Das Fehlen von Fett. In diesem Punkte kann ich mich allein auf die frische Untersuchung stützen. Da diese keinen Gedanken an einen Fettgehalt der Neubildung aufkommen ließ, schien keine Veranlassung vorzuliegen, Teile derselben in Osmiumgemischen zu fixieren. Daß eine nachträgliche Osmierung von Objekten, die schon in Alkohol lagen, kein positives Resultat erbrachte, darf natürlich nicht als beweisend angesehen werden; es fehlt also der strenge mikrochemische Beweis der Abwesenheit von Fett und fettähnlichen Substanzen.

3. Die durchaus gleichartige Wabenstruktur des Protoplasmas ohne Andeutung der Bildung größerer Vacuolen bezw. Tropfen.

4. Das Fehlen von Pigment, auf dessen Anwesenheit viele Untersucher, z. B. Borst (a. a. O.) Wert legen. Auch die in den genannten Arbeiten reproduzierten mikroskopischen Abbildungen von Xanthomen hatten keine nähere Ähnlichkeit mit dem vorliegenden Fall.

Es bleibt demnach keine der gewöhnlichen Geschwulstformen übrig, der diese Neubildung ohne weiteres angegliedert werden könnte. Auch wenn der eine oder andere Untersucher geneigt sein sollte, sie in eine bestimmte Gruppe von Tumoren einzureihen, so würde doch noch Eigenartiges genug die Beschreibung dieses Falles rechtfertigen. Manche Einzelheit mag immerhin auf Bindegewebstumoren nach Art der Xanthome hinweisen, nur tritt an Stelle der Fettinfiltration die wabige Modifikation des Cytoplasmas.

Diese wabige oder schaumige Struktur des Protoplasmas erfordert vielleicht noch einige Bemerkungen; seine Eigenart allein schien mir zur ausführlicheren Beschreibung dieses Objekts zu berechtigen. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die schaumige Beschaffenheit des Protoplasmas ausschließlich durch mächtige Entwicklung seiner Grundsubstanz ohne Einlagerung der ihm sonst zukommenden Körnchen oder andersartiger Einschlüsse zustande kommt. Diese Strukturverhältnisse legen es nahe, unsere Tumorzellen als ein charakteristisches Beispiel vom Bau des lebenden Protoplasmas anzusehen, so wie ihn sich Bütschli[1]) gemäß seinen Untersuchungen über

[1]) Untersuchungen über mikroskop. Schäume u. das Protoplasma, 1892.

XXVI.

Weiteres zur Histologie der Magenschleimhautinseln im obersten Oesophagusabschnitte.

(Aus dem Pathol.-anatomischen Institut der Universität Marburg.)

Von

Dr. Herm. Schridde,

Assistenten am Institute.

(Hierzu Taf. XV.)

Meine früheren, in Band 175 dieses Archives erschienenen Untersuchungen, welche außer neuen Einzelheiten über den feineren Bau der Drüsen im Anfangsteile der Speiseröhre auch die erste Beschreibung wirklicher Fundusdrüsen gebracht haben, schienen mir seinerzeit alles das zu enthalten, was man in bezug auf die histologischen Details erwarten konnte.

Die weiteren auf diesem Gebiete fortgesetzten Nachforschungen haben mir nun aber neue Befunde ergeben, die mir von besonderem Interesse zu sein scheinen.

Betreffs der Häufigkeit der Magenschleimhautinseln bemerke ich, daß ich nach meinen weiteren Erfahrungen den von Schaffer und mir angegebenen Prozentsatz als nicht zu hoch gegriffen ansehen muß. Dafür spricht mir auch sehr die Tatsache, daß es mir an dem Erlanger Leichenmateriale gelungen ist, die Inseln in 15 % schon makroskopisch zu erkennen.

In meiner ersten Arbeit habe ich bei der Besprechung der verzweigt tubulösen, der sogenannten Kardialdrüsen angeführt, daß diese Drüsen nur in ihren Ampullen schleimbildende Zellen führen, während im Epithel der Drüsenschläuche niemals diese Schleimzellen nachzuweisen seien. Ich muß diese Sätze dahin erweitern oder korrigieren, daß man doch, und gar nicht so selten auch in den Drüsenschläuchen deutlich mit Mucikarmin sich tiefrot färbende Epithelien findet. Sie treten allerdings nur vereinzelt auf und entziehen sich wohl leicht bei nicht besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit unserem Blicke.

Wie ich aus der neueren Literatur sehe, hat auch Hewlett in den tieferen Teilen der Drüsen gelegene Zellen, welche die Mucinreaktion zeigten, in einzelnen Exemplaren beobachtet. Und wie ich aus dem Referate von Oppel in den Ergebnissen der Anatomie und Entwickelungsgeschichte 1902 entnehme, sind neuerdings durch Bensley die Kardialdrüsen des Magens direkt als Schleimdrüsen hingestellt. Damit stehen also auch meine Befunde vollkommen im Einklang.

Während ich sonst in allen nachuntersuchten Fällen die Angaben meiner ersten Arbeit bestätigen kann, habe ich bei einer Beobachtung einen vollkommen neuen Befund erheben können.

Der Fall betrifft einen 45 Tage alten Knaben (Sektionsnummer 137, 1904). Im obersten Abschnitte des Oesophagus finden sich an typischer Stelle zwei symmetrisch angeordnete, wie Erosionen aussehende Inseln von länglich ovaler Form. Die linke hat einen Längsdurchmesser von 7 mm und mißt in der Breite 3 bis 4 mm. Die rechte Insel ist etwas kleiner.

Ich gebe im folgenden nur die Beschreibung der mikroskopischen Bilder, welche die linke Insel darbietet, da die Drüsen der rechten Seite nur in bezug auf die zuerst zu schildernden Befunde eine Übereinstimmung zeigen, während sie andere und gerade die wichtigsten Eigenheiten vermissen lassen.

Vor allem überrascht es — hierin gleichen sich, um das nochmals zu betonen, beide Inseln —, daß statt der erwarteten größeren Schleimhautbezirke insbesondere ganz vereinzelte Drüsen in den Vordergrund treten.

Sie scheinen ganz unvermittelt im Pflasterepithel zu liegen, welches sie steil abfallend umsäumt. Es sieht aus, als ob diese Einzeldrüsen von oben in das Speiseröhrenepithel hineingesteckt seien (Fig. 3 Taf. XV).

Gewöhnlich reicht ihr Grund nur etwas unter die Keimschicht des Pflasterepithels in das zellreiche Bindegewebe hinab. Manchmal stecken die Drüschen auch noch ganz im Oesophagusepithel. Die Muscularis mucosae liegt tief unter ihnen.

Bemerkenswert ist, daß ihre obersten Zellen hin und wieder frei über das Niveau des benachbarten Epithels hinausragen und hier deutliche Degenerationszeichen darbieten (Fig. 3, Taf. XV). Es scheint, daß diese Zellen nach außen abgestoßen und durch die von unten nachrückenden Epithelien ersetzt werden.

Die Gestalt der Zellen ist in diesen Drüschen plump zylindrisch, ihr basalständiger Kern erscheint vollkommen rund.

Besonders hervorzuheben ist, daß es mir in keinem Falle gelungen ist, in diesen Gebilden mit Mucikarmin sich tingierende Epithelien nachzuweisen.

Neben diesen Einzeldrüsen treten auch größere Bezirke auf, deren Oberfläche mit einem sehr hohen und schmalen zylindrischen Epithel bekleidet ist. Wie die Serienschnitte zeigen, bildet hier die Schleimhaut in der Längsrichtung des Oesophagus verlaufende kammartige Falten, zwischen denen die Drüsen sich öffnen. Ein Schnitt, welcher die Drüse gerade an der Stelle der Mündung und in ihrer Längsrichtung trifft, weist ein Bild, das man im ersten Augenblicke als eine bis zur Muscularis mucosae reichende Oberflächeneinsenkung betrachten könnte. Die nächsten Schnitte lehren jedoch, daß der unterste Abschnitt einen Drüsenschlauch darstellt (Fig. 1, Taf. XV).

Andere kleine Inseln bieten nun ein Verhalten, wie ich es bisher in dieser Weise noch niemals habe beobachten können. Die Fig. 2 gibt eine genaue Kopie eines hierher gehörigen Schnittes. Sie bietet einen ebenso überraschenden wie zierlichen Anblick dar. Da sehen wir, wie sich an das steil abfallende Speiseröhrenepithel unvermittelt hohes zylindrisches Epithel ansetzt und bald eine bis zur Muscularis mucosae reichende drüsige Einsenkung zeigt. Dann folgt ein Querschnitt durch eine mit Pflasterepithel bedeckte Schleimhautfalte. Das eben erwähnte zylindrische Epithel schiebt sich bis hoch hinauf über das Oesophagusepithel, und an der anderen Seite erblicken wir ein zierliches Drüschen sich in die Tiefe senken. Dann folgt wieder Pflasterepithel tragende Schleimhaut, daran schließt sich ein größerer drüsiger Bezirk, und endlich sehen wir, wie das hohe Zylinderepithel gleichsam über einen Pflasterepithel-bekleideten Pfeiler hinüberwandert, um dann in gleicher Weise wie auf der anderen Seite an das Oesophagusepithel heranzudrängen.

Diese Pflasterepithel-bedeckten Schleimhautstreifen sind nun nicht, wie man vermuten könnte, kleine Inseln in dem Magendrüsenbezirke, sondern es handelt sich hier, wie aus der Serie hervorgeht, um vom eigentlichen Oesophagusepithel herabsteigende und die Drüsen umklammernde und zwischen sie eindringende Fortsätze. Gleichwie gespreizte Finger greifen sie in die Tiefe und halten das Drüsenpaket zwischen sich.

In dem Epithel aller dieser geschilderten Drüseninseln herrscht ein überraschender Reichtum an schleimführenden Zellen. Es steht in einzelnen Partien Zelle an Zelle mit ihrem mit Mucikarmin leuchtend rot gefärbten Inhalte. Besonders die der Oberfläche zu gelegenen Epithelien haben bis an den Kern heranreichenden Schleim, während bei anderen tiefer stehenden nur das Oberende erfüllt ist. Mehr vereinzelt sind die Schleimzellen in den seitlich abgehenden Drüsenschläuchen.

Die Drüsen, von denen bis jetzt die Rede gewesen ist, haben nun, wie das aus der Beschreibung erhellt und auch aus den Abbildungen deutlich ersichtlich ist, eine nur geringe Verästelung. Ich möchte sie daher als erst in Bildung begriffene und noch nicht ausgebaute verzweigt tubulöse Drüsen betrachten. Neben diesen Befunden treten jedoch in anderen

Schnitten auch solche Drüsen hervor, welche schon vollkommen den Bau der Kardialdrüsen besitzen.

In Kürze möchte ich weiter eine Beobachtung anführen, welche mir bisher noch nicht in so klarer Weise vor Augen getreten ist. Es fällt nämlich als ganz eigentümlich auf, daß die Muscularis mucosae unterhalb und in der nächsten Umgebung der Drüsenherde eine absolut andere Verlaufsrichtung zeigt als die des übrigen Oesophagus. Es mag dies daher rühren, daß sie sich um die Drüsenlager herumlegt und sie umflicht. Ob diese Änderung in der Verlaufsrichtung durch das Wachstum oder besser gesagt durch die Entwicklung der Drüsen bedingt sein kann, läßt sich nur vermuten.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung scheint mir nun die Auffindung von Becherzellenbezirken zu sein. Ich habe die Becherzellen zu einzelnen und zu kleinen Haufen zwischen den gewöhnlichen, mit Sekret vollgepropften Schleimzellen nachweisen können. Sie zeigen in den Präparaten eine ovale, vielfach aber auch mehr kelchglasähnliche Form und sind nicht zu verwechseln mit Magenepithelzellen, die ja auch in gewisser Beziehung diesen Zellen äußerlich gleichen können. Besonders bei der Färbung mit Eisenalaun-Cochenille leuchten sie hell zwischen den silbergrau getönten gewöhnlichen, mit Sekret ganz erfüllten Schleimzellen hervor (Fig. 1 Taf. XV). Sie liegen im vorliegenden Falle immer in der Nähe der Oberfläche, während ich in den tieferen Teilen und in den eigentlichen Drüsenschläuchen ihr Vorhandensein niemals habe konstatieren können.

Mit diesem Nachweis der Becherzellen ist das letzte Glied in der Kette unserer histologischen Kenntnisse über die Magenschleimhautinseln im obersten Oesophagusabschnitte geschlossen. Denn auch im Magen werden im Kardialdrüsenteile diese Zellen beobachtet. Ich selbst besitze Präparate, in welchen sie sich in der 19 mm breiten Kardialdrüsenzone in allen Teilen finden.

In zwei vor kurzem in diesem Archiv erschienenen Arbeiten sind ebenfalls Befunde von Becherzellen im Oesophagus erwähnt. So beschreibt Ribbert in Band 178, Heft 3 ein Divertikel der Speiseröhre, in welchem sich becherzellenhaltiges Schleimhautepithel befand. Und in einer in diesem Band Heft 1 erschienenen

Arbeit von K. Schwalbe wird gleichfalls das Auftreten von Becherzellen in den Magenschleimhautinseln verzeichnet.[1])

Nach allen diesen Befunden, so besonders den von Fundusdrüsen und Becherzellen, müssen wir daher die von Schaffer auf Grund seiner Beobachtungen eingeführte und trotz meiner in Band 175 erschienenen Arbeit wiederum weiter gebrauchte Bezeichnung „obere, kardiale Oesophagusdrüsen" fallen lassen. da sie weder präzise noch umfassend ist.

Die einzige und wirklich präzise Benennung dieser eigenartigen Gebilde ist nach meinen Untersuchungen: Magenschleimhautinseln im obersten Oesophagusabschnitte.

Auf die von Schaffer in seiner Arbeit „Die oberen kardialen Oesophagusdrüsen und ihre Entstehung. Nebst Bemerkungen über Epithelmetaplasie" gegen die von mir vertretene Ansicht über die entwicklungsgeschichtliche Genese des Speiseröhrenepithels gemachten Ausführungen werde ich später zurückkommen. Ich glaube hier nur bemerken zu müssen, daß auch die im Vorstehenden wiedergegebenen Befunde für meine Ansicht sprechen. Bis jetzt bleiben beide Anschauungen über die Entwicklungsgeschichte des Oesophagusepithels (auch trotz des neuen Artikels von Schaffer) Theorien. Die Beweise für die Richtigkeit der einen oder der anderen Ansicht müssen erst erbracht werden.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XV.

Fig. 1. Färbung mit Eisenalaun-Cochenille. Becherzellen zwischen den dunkel getönten gewöhnlichen Schleimzellen.

Fig. 2. Färbung mit Alaunkarmin. Drüsenherd mit im Schnitte quergetroffenen fingerförmigen Fortsätzen des Speiseröhrenepithels.

Fig. 3. Färbung mit Eisenalaun-Cochenille. Isolierte Drüsenanlage.

[1]) Mein Artikel war vor dem Erscheinen dieser Arbeiten der Redaktion eingereicht. Zur Vervollständigung habe ich jedoch bei der Korrektur die beiden Befunde noch eingetragen.

XXVII.
Kleinere Mitteilungen.

1.
Kasuistischer Beitrag zur Multiplizität primärer Karzinome.

(Aus dem Pathologischen Institut in Berlin.)

Von
Dr. Rosenbach,
Assistenten am Institut.

Man hat die primären multiplen Geschwülste in zwei Hauptgruppen eingeteilt: Die erste von ihnen wird gebildet von den Tumoren, welche, verschiedener Gewebsart entstammend, in den Organen des Körpers zusammen vorkommen. Dieser Befund wird bei den Sektionen häufiger gemacht und die Anzahl der Tumoren ist zuweilen eine sehr große.

Seltener ist das Vorkommen der zweiten Gruppe der primären Tumoren gleicher Gewebsart in einem und demselben Organ oder Organsystem. Hierhin gehören die primären, multiplen Hautkrebse, Oesophaguscancroide und Magen-Darmkarzinome. In dieser Gruppe macht oft die Ausschließung einer etwa vorliegenden Metastasenbildung große Schwierigkeit und bei noch so gewissenhafter und ausgiebiger Untersuchung bleibt bei unserer mangelnden Kenntnis von dem Wesen der Geschwülste die Diagnose unsicher. Leichter ist die Entscheidung dann, wenn wir in einem Falle Tumoren haben, die von derselben Gewebsart abstammen, aber in der Struktur verschieden sind.

Dies gilt besonders für die Karzinome.

Billroth[1]) erkennt nur dann eine Multiplizität primärer Karzinome an, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

1. müssen die Karzinome verschiedene Struktur besitzen,
2. muß jedes Karzinom histogenetisch vom Epithel des Mutterbodens abgeleitet werden können, und
3. jedes Karzinom muß seine Metastasen machen.

Es werden diese Forderungen meist nicht in allen Punkten erfüllt sein und erfüllt werden brauchen, worauf sowohl in den Arbeiten von Schimmelbusch, Bucher u. a. sowie in dem Lehrbuch von Borst in eingehender Besprechung hingewiesen ist.

Ich möchte hier kurz einen Fall mitteilen, bei dem die Billrothschen Forderungen vollkommen erfüllt sind und bei welchem zugleich der dritten Forderung in seltener Weise gerecht geworden ist. Es handelt sich um ein Cancroid des Oesophagus und einen Drüsenkrebs des Pylorus, die beide in den Organen des Körpers Metastasen gemacht haben.

[1]) Allgem. chirurg. Pathologie u. Therapie.

Der Patient war ein 65 Jahre alter Arbeiter, welcher etwa ¾ Jahr vor seinem Tode erkrankte. Der Vater ist am Nervenfieber, die Mutter im hohen Alter gestorben. Er selbst hat im 14. Jahr Wechselfieber gehabt, will aber sonst immer gesund gewesen sein. Vor 1864 war der Patient in einer Gasfabrik tätig, machte dann die drei Kriege hintereinander mit, wurde 1871 Leichenkutscher, weil er angeblich oft Stiche in der rechten Seite gehabt hat und der frühere Dienst ihm zu schwer war. Seit 1898 ist er Droschkenkutscher in Berlin. Gegen Weihnachten 1903 trat Appetitlosigkeit, häufiges Erbrechen und Schmerzen in der Magengegend, zuerst links, dann rechts auf. Im Januar trat er in Behandlung. Er nahm nur Flüssiges zu sich, was jedoch fast stets wieder ausgebrochen wurde. Der Stuhl soll immer sehr dunkel gewesen sein. Seit Beginn der Krankheit hat der Patient 40 Pfund abgenommen.

Während der klinischen Behandlung wurde zunächst durch Sondierung ein Hindernis in der Höhe von 39 cm von der Zahnreihe ab gemessen, konstatiert. Bei Röntgenuntersuchungen konnte man im Lungenhilus einen größeren Schatten entdecken. Die Oesophaguskopie war insofern negativ, als man von Tumormassen nichts bemerken konnte. Auch sind solche nie erbrochen worden. Die Stenose wurde zeitweise nach Sondierung wieder durchgängig und der Patient erholte sich zwischendurch unter Zunahme des Körpergewichtes, starb aber schließlich unter rapidem Verfall des Körpers am 8. September 1904. Die Leiche wurde uns mit der Diagnose Oesophaguskrebs zur Sektion übergeben.

Die Sektion ergab in kurzem folgendes:

G. Sch., Droschkenkutscher, 65 Jahr, obduziert 9. Sept. 1904.

Kachektisch aussehender alter Mann.

Die Leistendrüsen sind beiderseits bis zu Bohnengröße geschwollen.

Zwerchfellstand links: 4. Interkostalraum, rechts: unterer Rand der 4. Rippe.

Beide Lungen sind mit der Brustwand durch feste, flächenhafte, fibröse Adhäsionen verbunden.

Im Herzbeutel mehrere Eßlöffel klarer, bernsteingelber Flüssigkeit. Herz klein, der Muskel von braungelblicher Farbe und ziemlich weicher Konsistenz. Das Endokard und der Klappenapparat sind ein wenig verdickt. 2 cm oberhalb der Herzspitze vorn an dem Septum ventriculorum unter dem Perikard des linken Ventrikels ein erbsengroßer, prominenter, grauweißer, derber Knoten. Ein gleich großer befindet sich im Bereich des rechten Vorhofs dicht oberhalb vom Ansatz des mittleren Tricusspinalsegels unter dem Endokard, welches durch ihn vorgebuckelt wird. Schließlich bemerkt man einen dritten Knoten von gleicher Beschaffenheit mitten im Herzmuskel des linken Ventrikels, der jedoch in der grauweißen Tumormasse bereits regressive Veränderungen aufweist.

Die Lungen sind in beiden Oberlappen collabiert, während die unteren Lappen durchtränkt sind mit seröser Flüssigkeit.

In dem oberen Teile des rechten Unterlappens befindet sich eine

talergroße Partie, die von fester Konsistenz und grauschwärzlicher Farbe ist und eine Dissemination von grauweißen miliaren Knötchen zeigt.

Bronchialschleimhaut mit schaumiger Flüssigkeit bedeckt und gerötet.

Bei der Eröffnung des Oesophagus gelangt man etwa 3 cm oberhalb der Stelle, wo die Kardia sich befinden müßte, auf eine zerfallene, weiche und nekrotische Gewebspartie von grünlich schmutziger Farbe, welche teilweise ulceriert und von mehreren Blutcoagula durchsetzt ist. Dieselbe setzt sich etwa 2 cm auf den Magen hin fort und schneidet hier mit einer scharfen, gewulsteten Randpartie von der Schleimhaut des Magens ab. Oberhalb dieses Gewebsgeschwürs ist die Oesophagusmuskulatur hypertrophisch. Am Übergang von der normalen Schleimhaut in die zerfallenden Massen und auch innerhalb der nekrotischen Gewebsfetzen ist makroskopisch von größeren Tumormassen nichts zu sehen. Innerhalb dieser nekrotischen Masse finden sich zwei Pflaumen- und mehrere Weintraubenkerne.

Die Magenschleimhaut ist geschwollen, von grauer, etwas durchscheinender Farbe. Etwa in der Mitte der kleinen Kurvatur befindet sich ein linsengroßes seichtes Geschwür in der Schleimhaut. Die Pylorusgegend ist ringförmig eingenommen von einer hühnereigroßen, markig grauweiß aussehenden Geschwulstmasse, die in das Innere des Magens mehrere kirschgroße Tumoren vorsendet, die zum Teil bereits geschwürig zerfallen sind. Die Pylorusmuskulatur ist von der Geschwulst ebenfalls stark verdickt. Der Pylorus ist für einen dünnen Bleistift noch durchgängig, auch hier liegen zwei Pflaumen- und ein Kirschkern in den geschwürigen Partien. An der hinteren Wand der Kardia und mit derselben verwachsen, befindet sich ein bis mandarinengroßes Drüsenpacket, das auf dem Durchschnitte ein grauweißes, festes Stroma zeigt, in welchem mehr graugelbliche, breiige Massen sich befinden, die sich leicht auspressen lassen.

Auch die epigastrischen und retroperitonealen Drüsen sind markig, bis zu Bohnengröße geschwollen und auf dem Durchschnitt mehr von grauweißer, homogener Farbe.

Die Leber, von brauner Farbe, zeigt eine große Anzahl über die Oberfläche hervorragender bis walnußgroßer, zum Teil typisch gedellter Knoten von grauweißer Farbe mit gelblichen Einsprengungen. Durch einen Horizontalschnitt wird ein größerer Pfortaderast freigelegt, an dem ein wallnußgroßer Geschwulstknoten liegt, der etwa auf eine Länge von 1 cm die Intima des Gefäßes vorbuchtet und das Lumen verengert hat. Von hier aus geht ein etwa ebenso langer, grauweißer, der Wand leicht anhaftender Thrombus aus. Das Lebergewebe der Umgebung ist von dunkelbraunroter Farbe. Gallengänge durchgängig.

Milz von weicher Konsistenz, Pulpa dunkelbraunrot, zerfließlich.

Linke Niere: Kapsel schwer abziehbar, die Oberfläche zeigt mehrere narbige Einziehungen und vereinzelte sagokorngroße, graugelbe, feste Knötchen. Sonst ist das Parenchym von graurötlicher Farbe, ohne weiteren pathologischen Befund.

Die linke Nebenniere ist in einen pflaumengroßen, derben Tumor verwandelt. Auf dem Durchschnitt erkennt man an dem oberen Pol der ovalen Geschwulst noch einen Rest des Nebennierengewebes. Die Geschwulst zeigt grauweiße Partien neben gelbgefärbten, weicheren Herden.

Die rechte Niere und Nebenniere sind ohne pathologischen Befund.

Das Pankreas zeigt an seinem Kopf einen taubeneigroßen Tumor von derselben Beschaffenheit wie die Knoten in der Leber. Im Douglas befinden sich mehrere über linsengroße, derbe, grauweisliche Knötchen, zu denen das Bauchfell in strahligen, narbenförmigen Zügen hinzieht. Der Darm ist frei von Veränderungen.

Von den paraoesophagealen Lymphdrüsen wurden gleich bei der Sektion Gewebsstückchen frisch untersucht und es fanden sich massenhaft Plattenepithelzellen und Hornperlen, weswegen ich nicht anstand, mit Bestimmtheit ein Oesophaguscancroid zu diagnostizieren. Die Diagnose wurde durch die nunmehr kurz zu beschreibende mikroskopische Untersuchung vervollständigt und erweitert.

Bei dem starken Zerfallsprozeß in der Oesophagusgeschwulst mußte es von vornherein zweifelhaft erscheinen, daß wir viel vom gut erhaltenen Gewebe bekommen würden. In der Tat zeigten die verschiedenen, aus allen Teilen herausgeschnittenen Stücke vielfach totes Schleimhaut- und Muskelgewebe. In allen Schnitten aber waren größere gut färbbare Komplexe von atypisch gewuchertem Pflasterepithel mit starker Verhornung der Zellen, ausgedehnter Perlkugelbildung mit Kalkablagerung und einer Flora der jetzt so heiß umstrittenen Einschlüsse vorhanden. Die Übergangsstelle von annähernd gesundem Gewebe in die Nekrose zeigte selbst kein Cancroid. Es scheint der nekrotisierende Prozeß weit über den Tumor hinaus zu reichen, während die Geschwulst größtenteils zerfallen und entfernt ist. Das angrenzende Schleimhautgewebe ist stark mit Leukocyten und Lymphocyten infiltriert. — Ganz anders verhält sich die mikroskopische Struktur der Pylorusgeschwulst. Man hätte hier an eine von anderen Seiten bereits beschriebene Plattenepithelkrebsmetastase denken können, jedoch sprach schon das Makroskopische nicht dafür. Es handelt sich denn auch mikroskopisch um einen typischen adenomatösen Krebs, der überall in die Tiefe durch die Muskulatur bis dicht an die Serosa hingedrungen ist und nach oben polypös über die angrenzende Magenschleimhaut hinwegwuchert. Nach der Serosa zu findet man Teile des Tumors in schleimiger Degeneration begriffen.

Ganz unerwartet fiel die mikroskopische Untersuchung der Metastasen aus. Die Herzmuskelknoten zeigen große Massen Plattenepithels, ebenfalls starke Verhornung, Perlkugelbildung, auch hier mit zahlreichen Einschlüssen. Daneben ist der Herzmuskel atrophisch. Ganz denselben Charakter besitzt die Nebennierengeschwulst und die Nierenknötchen. Auch die Lebermetastasen zeigen den Typus des Plattenepithelkrebses mit starker Verhornung. Die Leberzellen selbst sind atrophisch und mit braunem Pigment beladen.

Der Knoten am Pankreas stellte sich als eine vom Pankreas scharf abgegrenzte, vom Cancroid vollkommen durchsetzte Lymphdrüse heraus.

Allein die kleinen Knoten im Douglas bestehen aus epithelialen Zellen, die einen drüsigen Bau erkennen lassen. Dieselben sind eingebettet in ein zum Teil zelliges, zum Teil festes, fertiges Bindegewebe.

Alles in allem haben wir also zwei primäre Karzinome vor uns, die histogenetisch von ihrem Mutterboden abstammen, verschiedene Struktur haben, und von denen jedes, besonders aber das Cancroid, seine Metastasen gemacht hat. Was das Alter anbetrifft, so muß wohl das Cancroid nach seiner Ausdehnung, dem starken Zerfall und der weitgehenden Metastasenbildung der älteste Tumor sein. Die in der Anamnese erst links, dann rechts angegebenen Schmerzen stehen vielleicht zeitlich in Proportion mit dem Wachstum der Geschwülste. Von dem Cancroid müssen sich öfters größere Geschwulstmassen abgestoßen haben. So erklärt sich, daß wir makroskopisch und mikroskopisch keine größere Knoten gefunden haben. Ferner stimmt damit überein die zeitliche Durchgängigkeit des Oesophagus für Speisen. Der Röntgenschatten muß nach dem Sektionsbefund durch die Drüsenpakete an der Kardia erklärt werden.

Für die Ätiologie und Disposition und weitere wichtige Fragen bietet der Fall nichts besonders Hervorzuhebendes. Es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob beide Tumoren durch die gleiche schädliche Ursache entstanden sein können, oder ob nicht vielleicht die schädlichen Zerfallsprodukte des Oesophaguscancroids als Reizmoment bei dem Entstehen des Pyloruskarzinoms mitgewirkt haben. Selbstverständlich kann die Ätiologie der beiden Tumoren auch ebensogut durch die Annahme erklärt werden, daß Entwicklungsstörungen bei der Anlage des Magendarmkanals die Grundlage abgegeben haben.

2.

Notiz zu C. Martinottis Abhandlung: „Su alcune particolarità di struttura della fibra muscolare striata in rapporto colla diagnosi di acromegalia“[1] und J. Schaffers Bemerkungen hierzu.[2]

Von

Privatdozent Dr. Egmont Münzer, Prag.

(Hierzu Taf. XVI.)

Die Beobachtungen J. Schaffers und C. Martinottis, auf welche mich Herr Professor Sigmund Mayer in liebenswürdiger Weise aufmerksam machte, decken sich mit den von mir im Jahre 1886 erhobenen, 1892 veröffentlichten Befunden.[3]

lassen. Zur Erklärung dieser Verschiedenheiten müssen wir wohl, wie ich es schon seinerzeit tat, auf den verschiedenen Zustand der Muskulatur selbst, bezw. auf das verschiedene Verhalten der einzelnen Muskelfasern innerhalb eines Muskels Rücksicht nehmen, und kann ich mich hier auf Rouget berufen, auf dessen in besonderem Grade der Vergessenheit anheimgefallene Arbeiten mich wiederum Herr Professor Sigmund Mayer aufmerksam machte. Dieser Autor hat im Jahre 1887 nachgewiesen, daß eine sorgfältige Untersuchung bereits totenstarrer Muskeln hier und da noch vereinzelte Fasern erkennen läßt, die deutliche Reste vitaler Reaktionsfähigkeit, i. e. Kontraktilität, zeigen.

Wir haben also bei der histologischen Untersuchung solcher Gebilde zweierlei Reaktionen zu erwarten und zu unterscheiden:

1. die rein chemisch-physikalische und
2. die Überlebensreaktion, wie Professor Sigmund Mayer im Anschlusse an die von P. Grawitz vielfach geäußerten Anschauungen sich kurz und treffend ausdrückte, d. h. eine besondere, an die Reste vitaler Kontraktilität geknüpfte Veränderung einzelner Fasern.

Diese Verhältnisse erheischen wohl volle Berücksichtigung bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der quergestreiften Muskulatur und lebender resp. überlebender Organe überhaupt, und darauf nochmals die Aufmerksamkeit zu lenken, war Zweck und Ziel vorliegender Zeilen.

Literatur.

1. C. Martinotti, Annali di freniatria e Scienze affine del R. Manocomio di Torino, Vol. XII, 1902.
2. J. Schaffer, Beiträge zur Histologie u. Histogenese der quergestreiften Muskelfasern, Kais. Akademie der Wissensch., Bd. 102, Abtlg. III, 1893, und Bemerkungen zu C. Martinottis Abhandlung, Dieses Archiv, 174. Bd., 1903.
3. E. Münzer, Ein Beitrag zur Lehre von der Dystrophia muscularis progressiv. — Ztschr. f. klin. Medizin, XXII. Bd., 1892.
4. Schiefferdecker, Beiträge zur Kenntnis der Myotonia congenita etc. — Dtsch. Zeitschrift für Nervenheilkunde, XXV. Bd., 1903.
5. Bataillon, Recherches anatomique et expérimentelles sur la métamorphose des amphibiens anomes. Annales de l'univ. de Lyon. T. II, 1891.
6. Halban, Die Dicke der quergestreiften Muskelfasern und ihre Bedeutung. Anat. Hefte, Bd. II, 1893.
7. Ch. Rouget, Les dernières manifestations de la vie des muscles. Comptes rend. Acad. d. Paris, T. 104, 1887, pag. 1017.

3.

Antwort auf die Bemerkung H. Hirschfelds zu unserer Arbeit: „Über die Abstammung der Blutplättchen“.

Von

Dr. K. Preisich und Dr. P. Heim.

In dem Heft 3 des Bandes 178 dieses Archivs bemerkt Hirschfeld, daß wir durch unsere Arbeit den Anschein erwecken, als hätten wir als erste Blutplättchen im Innern von Blutkörperchen gesehen; daß uns bei der Behandlung des historischen Teiles das Mißgeschick passiert sei, daß wir gerade die Arbeiten derjenigen Autoren übersehen haben, welche bereits lange vor uns zu den gleichen Resultaten gekommen sind; weiter, unsere Abhandlung wäre nichts anderes als die Bestätigung der Erfahrungen anderer Autoren.

Demgegenüber erlauben wir uns zu bemerken, daß vor Bremer schon Hayem Blutplättchen im Innern von roten Blutkörperchen beschrieben hat. Pappenheim und Engel, die auf Grund solcher Befunde sich mit der Abstammung der Blutplättchen eingehend beschäftigen, finden in unserer Arbeit entsprechende Würdigung. Wir haben ausdrücklich hervorgehoben, daß wir kein vollständiges Bild der Literatur geben, nur so weit sich dieselbe auf die Erkennung der Herstammung der Blutplättchen bezieht, und führen, um kurz zu sein, nur jene Autoren an (Lilienfeld, Löwit, Wlassow-Maximow, Schneider usw.), welche neuere Beweise für oder gegen die eine oder die andere Auffassung bringen. Ohne H.s Verdienste schmälern zu wollen, hat er in seiner Arbeit nur die Erfahrungen früherer Autoren bestätigt, was er auch selbst bekennt, deshalb haben wir ihn nicht besonders erwähnt, wie manch andere Autoren.

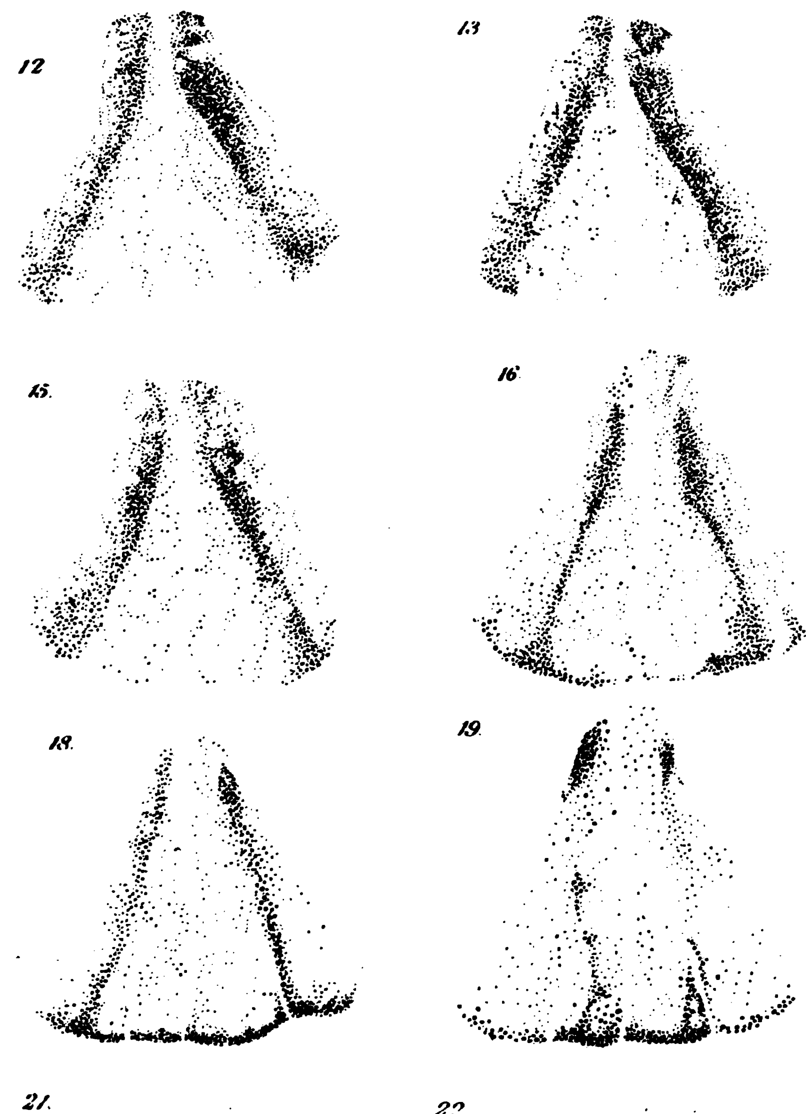
Die Tendenz unserer Abhandlung ist klar; sie beabsichtigt, die Abstammung der Blutplättchen klarzulegen, namentlich wollen wir mit unseren Befunden jene Auffassung bekräftigen, daß die Blutplättchen von den Kernen der roten Blutkörperchen entstehen. Durch ein einfaches färberisches Verfahren ist es uns gelungen, Übergangsformen aufzufinden zwischen Blutplättchen und Kernen roter Blutzellen. Unser färberisches Verfahren gibt deutlichere Bilder als alle bis dahin angewandten Färbungen; es beweist klar, daß es sich nur um Kernsubstanz, und zwar degenerierter Art handeln kann, es läßt protoplasmatische Abschnürungen der Lympho- und Leukocyten genau von den Blutplättchen unterscheiden, dies ist Hirschfeld nicht gelungen, er wünscht ja selbst hierzu die Hilfe einer Farbenanalyse. Wir führen manche Beweise dafür an, daß die Blutplättchen zum Teil von weißen Blutzellen inkorporiert werden, was auch geeignet ist zu bekräftigen, daß die Blutplättchen absterbende

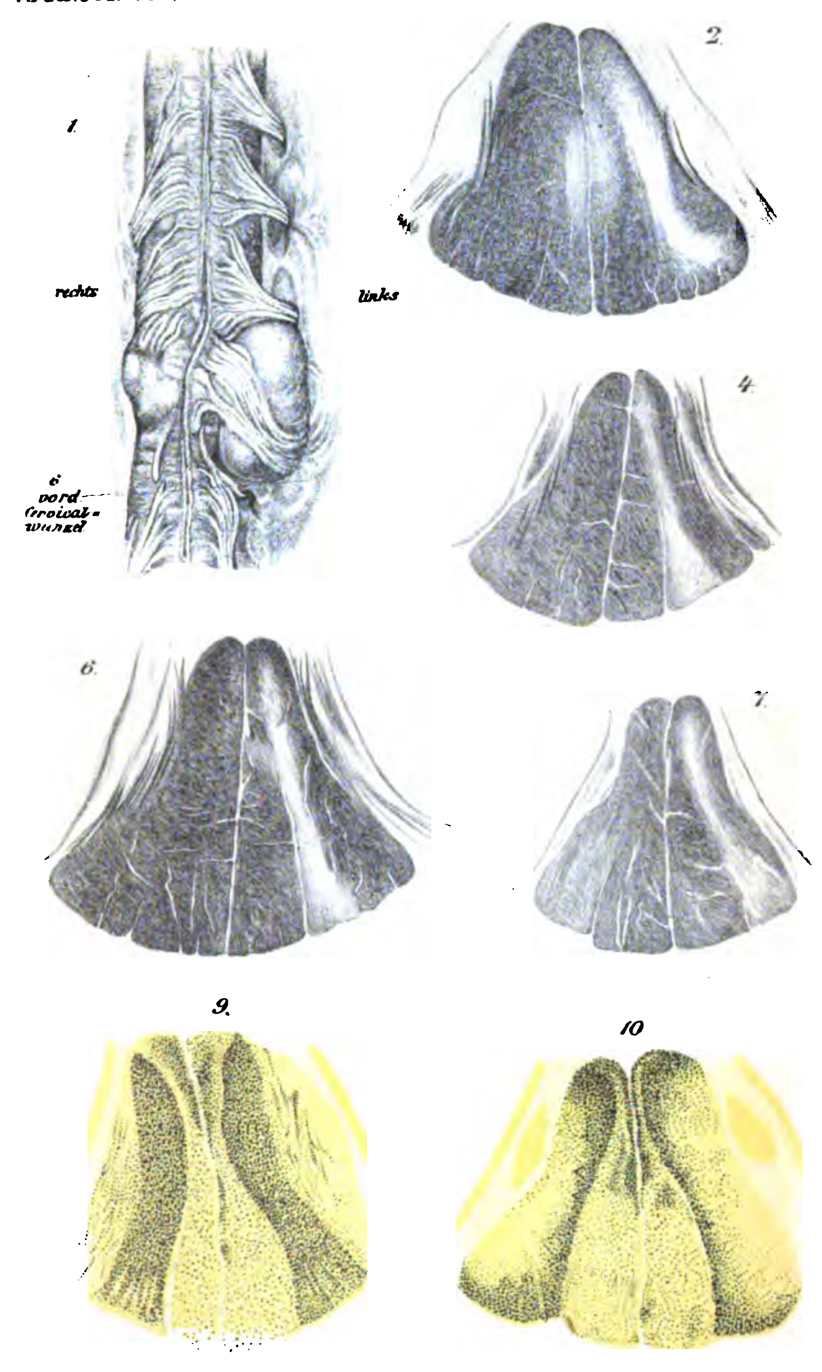
Gebilde sind. Wir führen den Nachweis von abgelagerten Blutplättchen in der Milz.

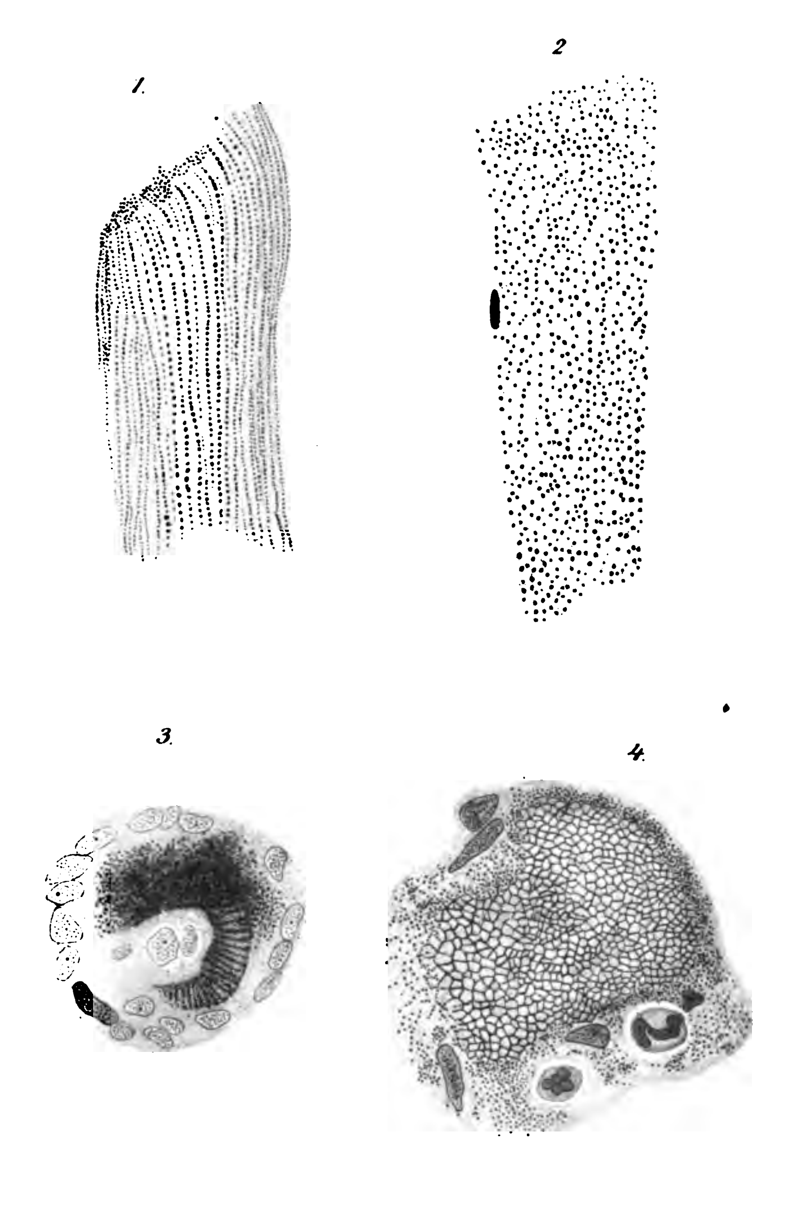
Der Leser wird also manches Neue in unserer Arbeit finden.

Berichtigung.

In der Arbeit „Ultramikroskopische Untersuchungen“ von L. Michaelis, S. 195 ff. dieses Bandes, ist überall Zsigmondy statt Szigmondy zu schreiben.

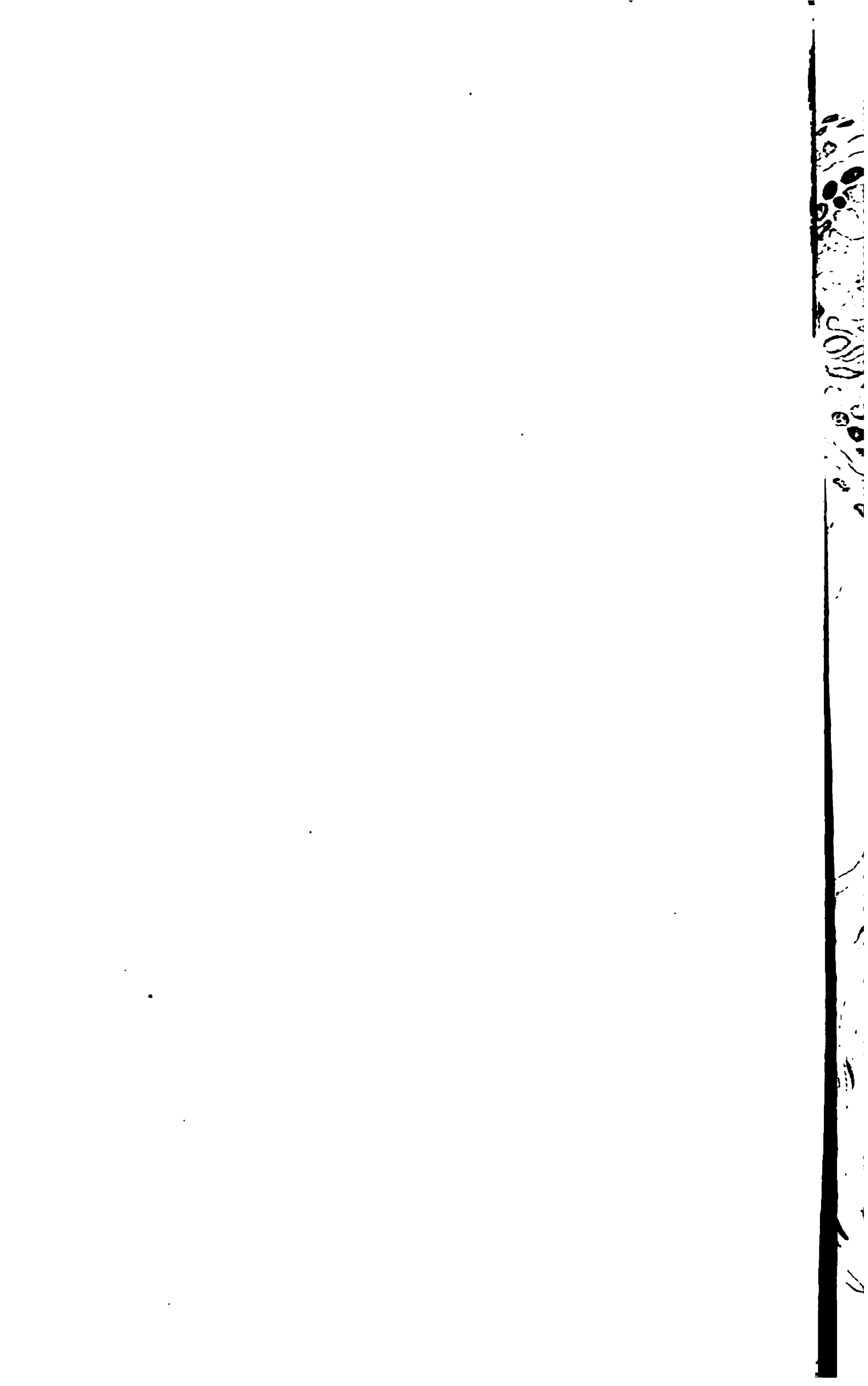

12
13
15.
16.
18.
19.
21.
22.


1.
rechts
links
6
vord.
Cervical-
wurzel
2.
4.
6.
7.
9.
10



Zeliony del.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



Taf. IV.

Fig. 2.

Fig. 5

Fig. 1.

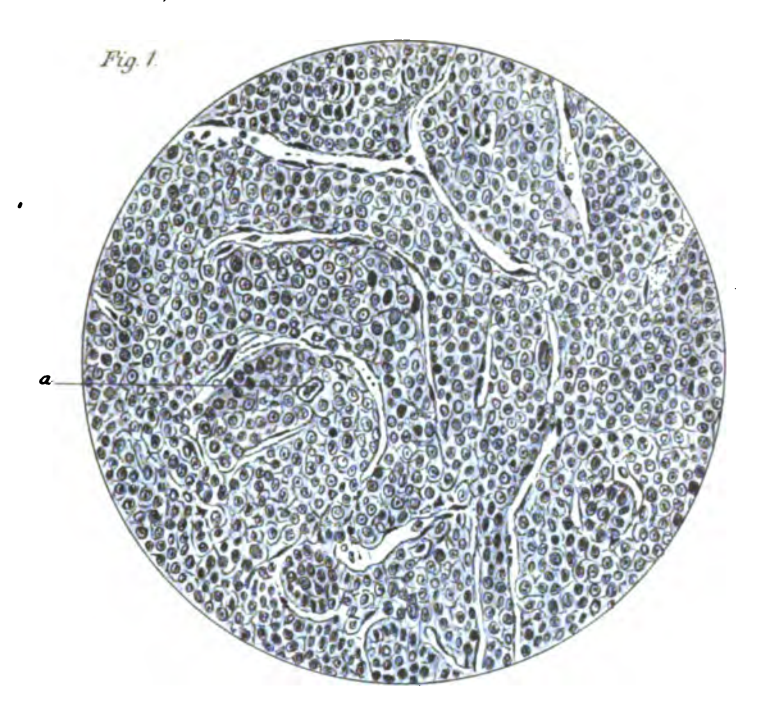
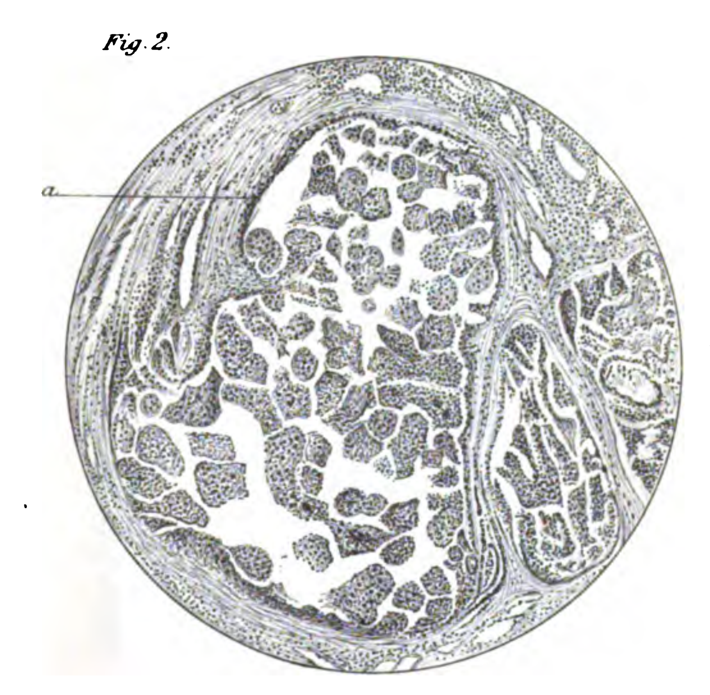


Fig. 2.



a



M. L. a L. J. Thomas Lith. Inst, Berlin S 53.

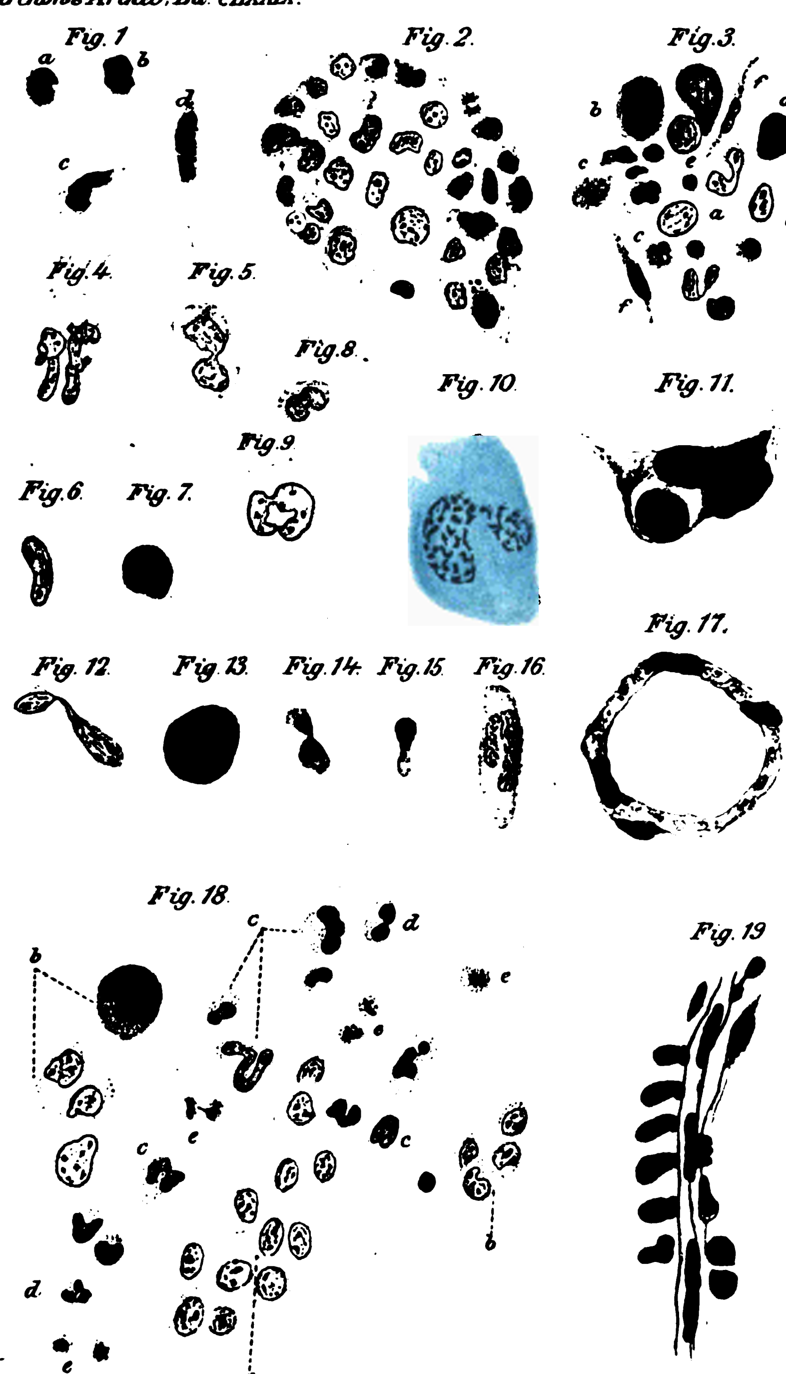

Fig. 1
a
b
c
d
Fig. 2.
Fig. 3.
a
b
c
d
e
f
Fig. 4.
Fig. 5.
Fig. 8.
Fig. 9
Fig. 10.
Fig. 11.
Fig. 6.
Fig. 7.
Fig. 12.
Fig. 13.
Fig. 14.
Fig. 15.
Fig. 16.
Fig. 17.
Fig. 18.
a
b
c
d
e
Fig. 19



Fig. 1.

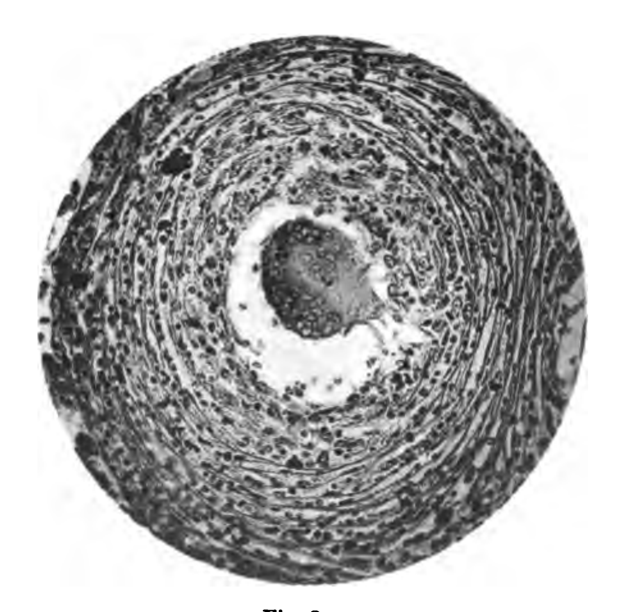


Fig. 3.

Fig. 1.



Fig. 2.

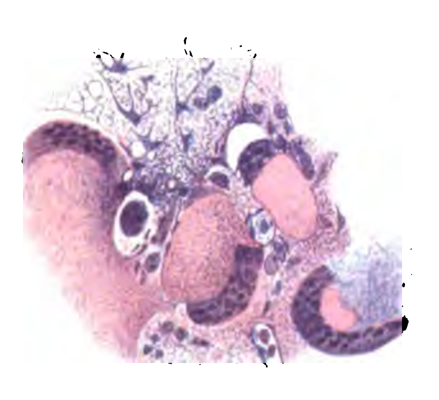
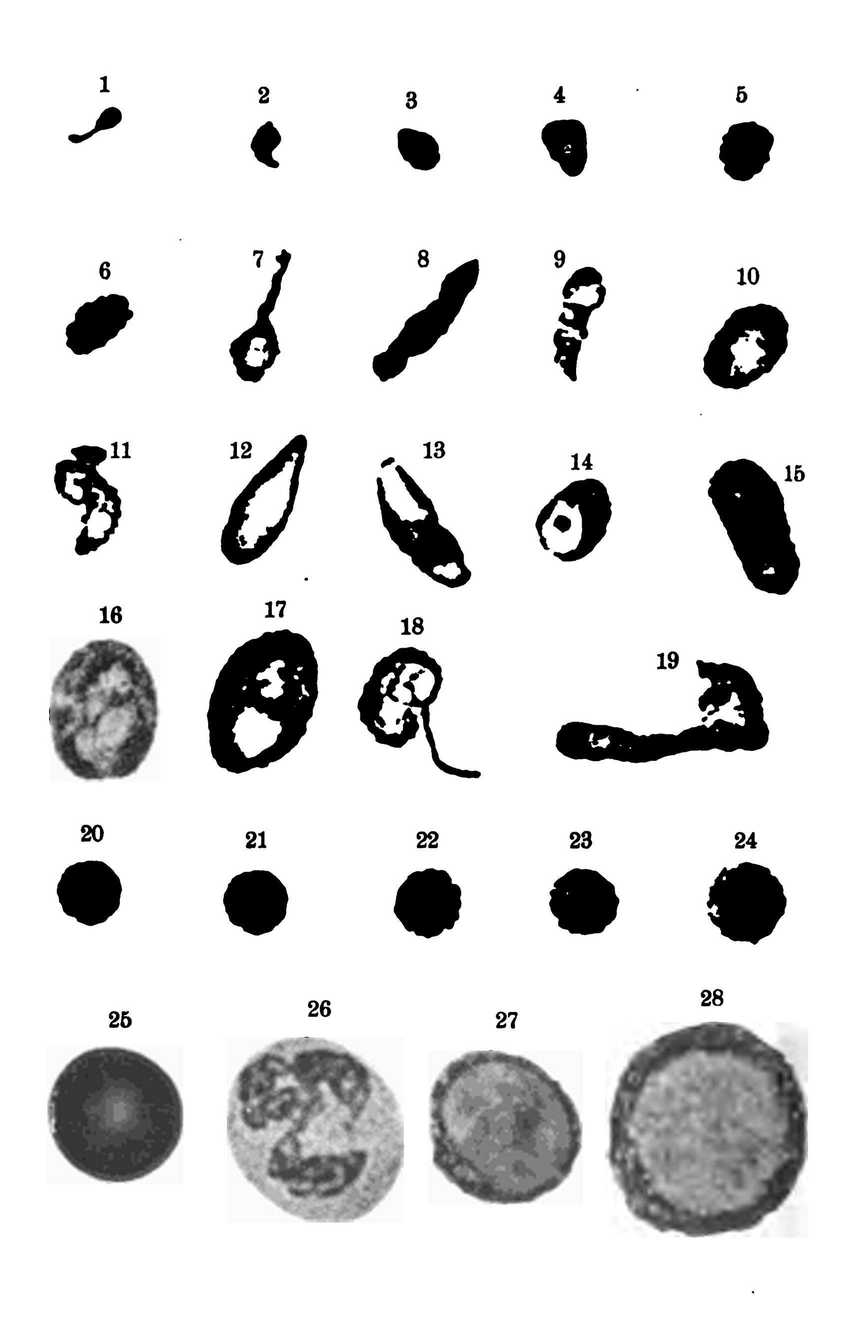


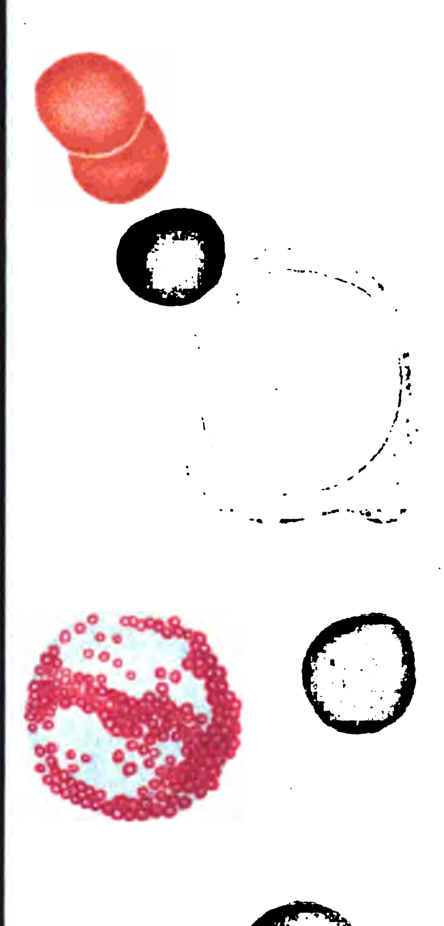
Fig. 3.



Elisabeth Krause fec. E. A. Thomas, lith. Inst. Berlin S. 53


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

a



L. J. Thomas Lith. Inst. Berlin S.53

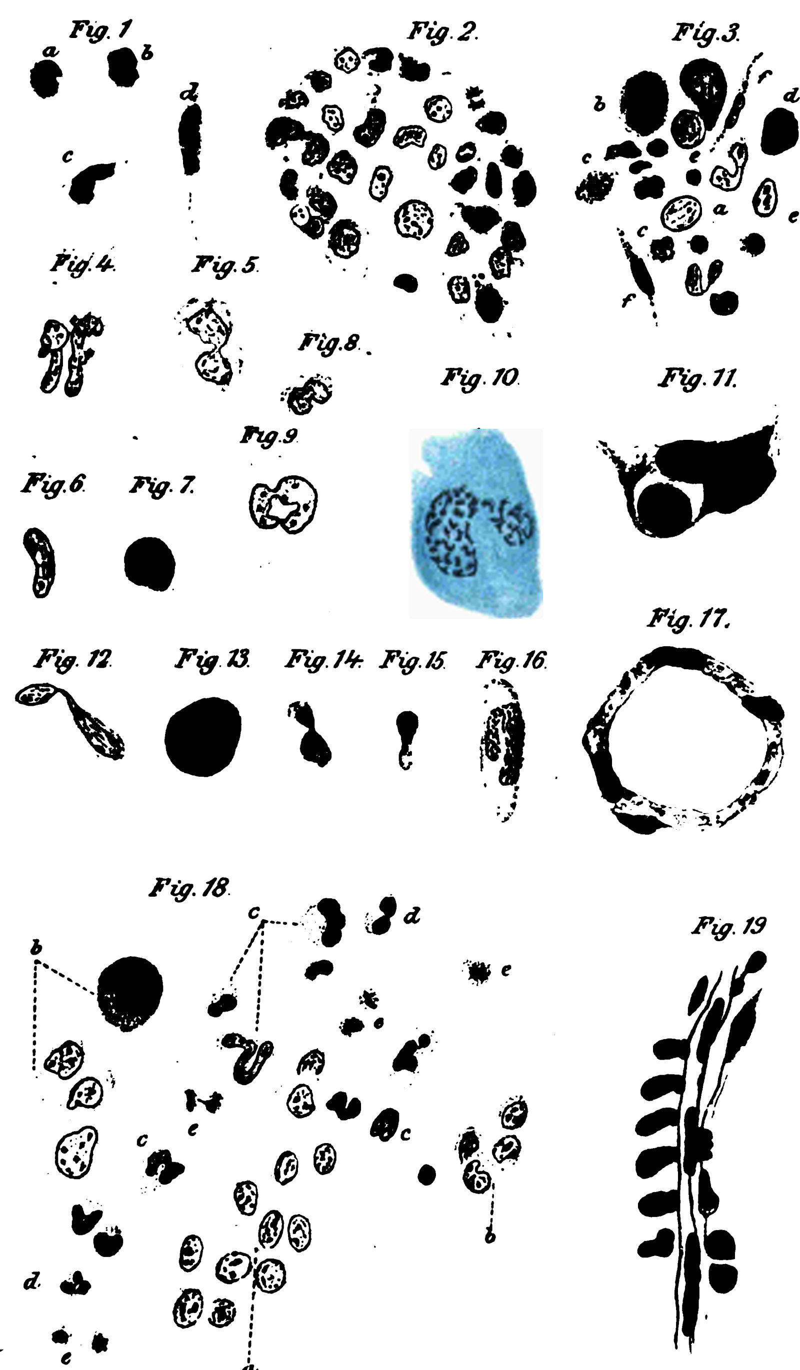

Fig. 1
a
b
c
d
Fig. 2.
Fig. 3.
b
f
d
c
e
a
c
e
f
Fig. 4.
Fig. 5.
Fig. 8.
Fig. 10.
Fig. 11.
Fig. 9
Fig. 6.
Fig. 7.
Fig. 17.
Fig. 12.
Fig. 13.
Fig. 14.
Fig. 15.
Fig. 16.
Fig. 18.
c
d
b
e
c
e
c
b
d
e
a
Fig. 19



Fig. 1.

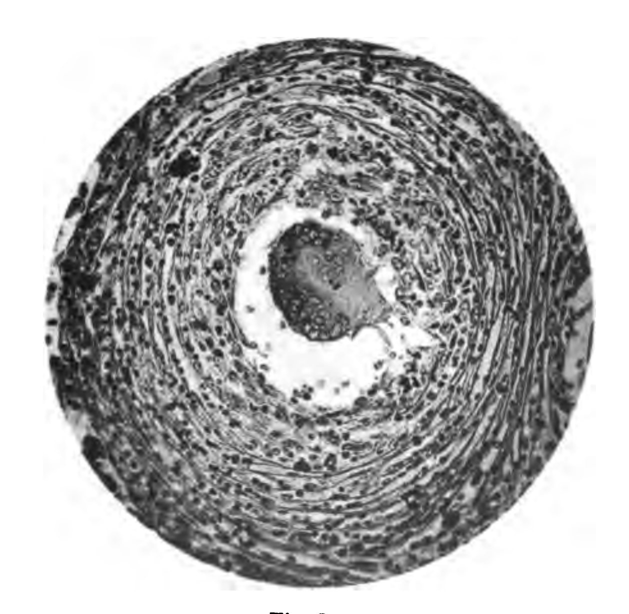


Fig. 3.

Fig. 1.



Fig. 2.

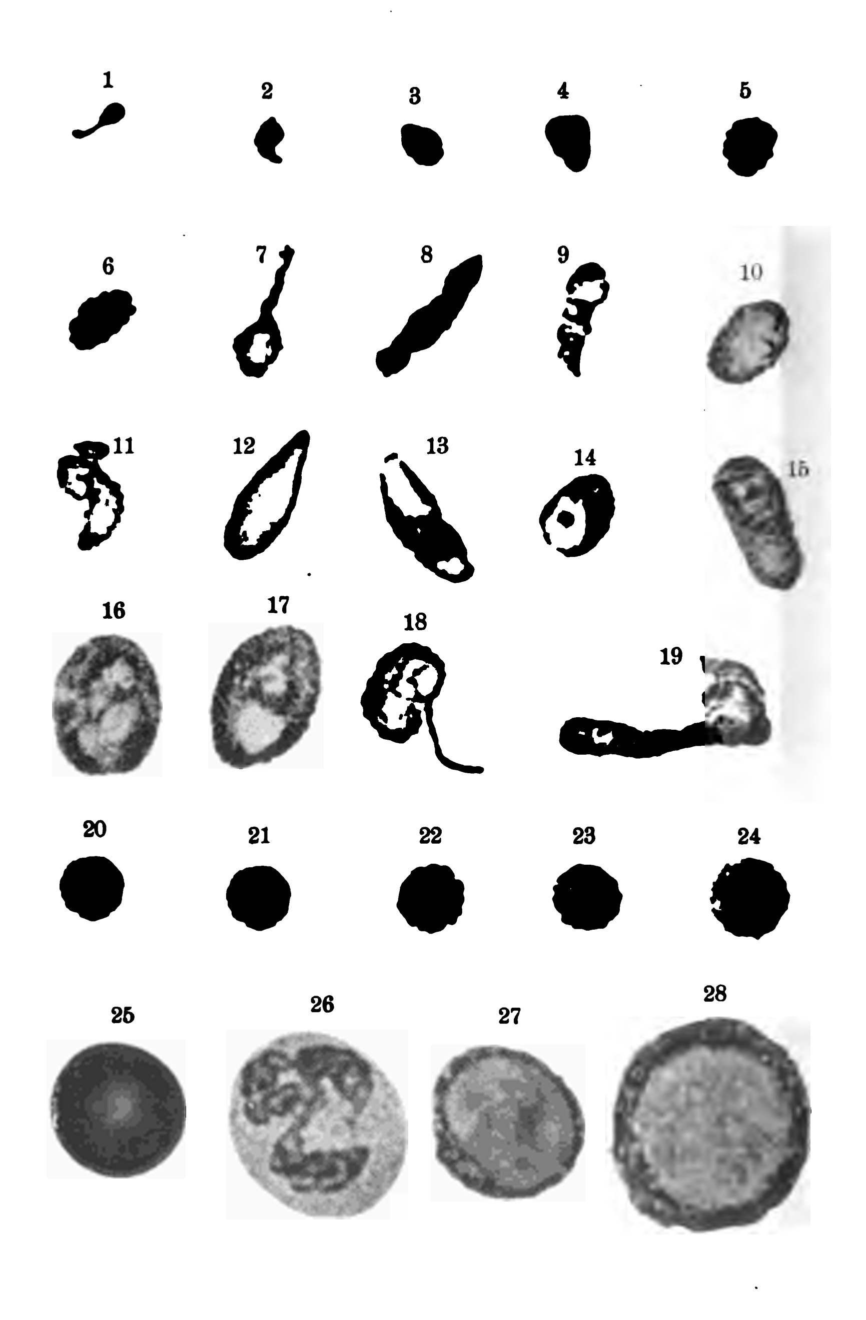


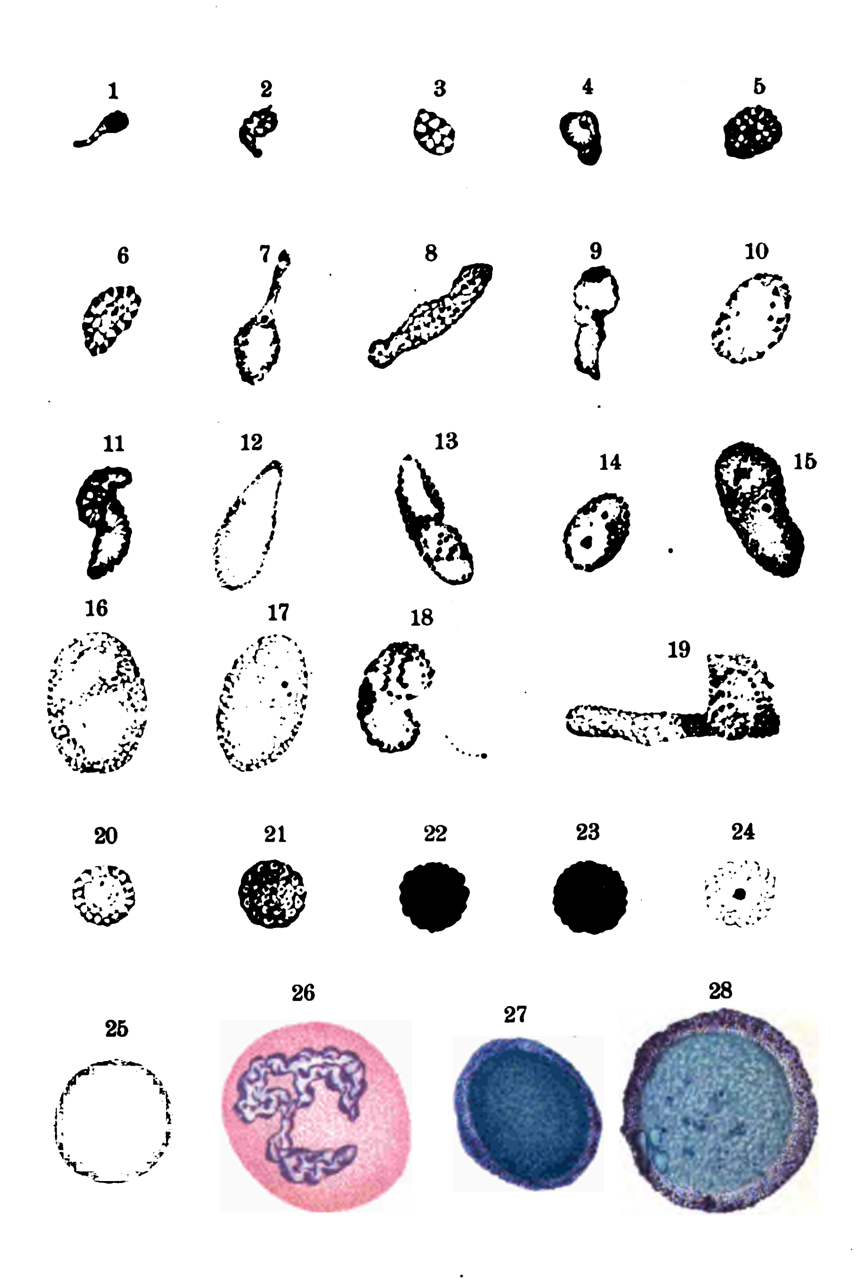
Fig. 3.



Lisbeth Krause fec.

L. J. Thomas lith. Inst. Berlin S. 53


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28



C.W. Duval. Del.

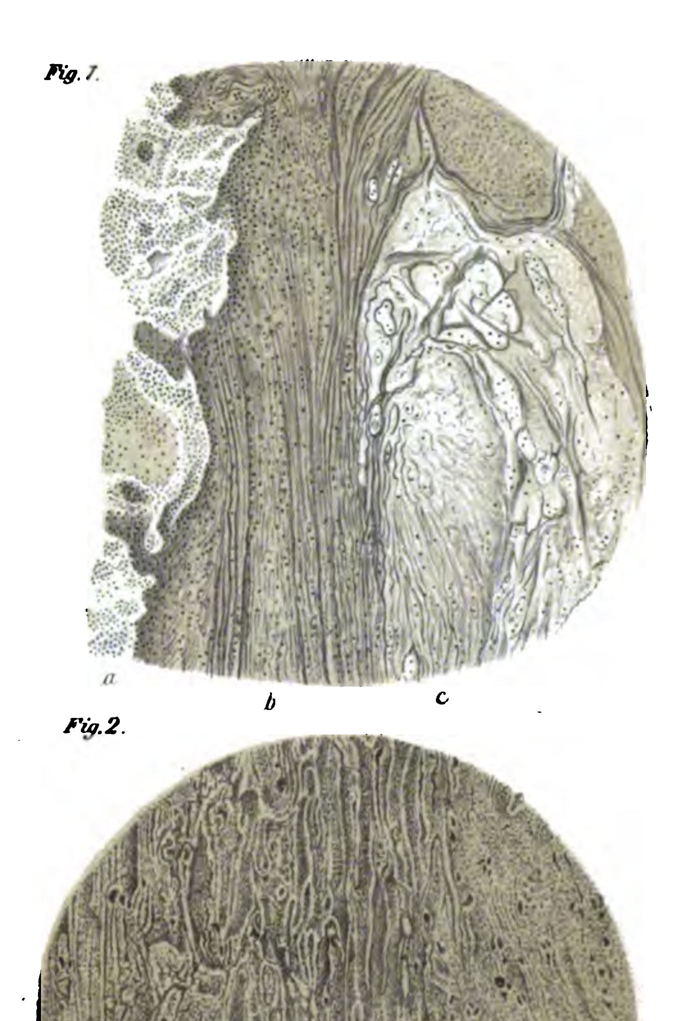
H. Griebel, Lith. Jnst. Berlin SW68.

Fig. 7.
M
Fg
Ep

Fig. 6.
St
Se
K
K

Fig. 5
St

H. Griebel, Lith. Inst. Berlin SW. 68.



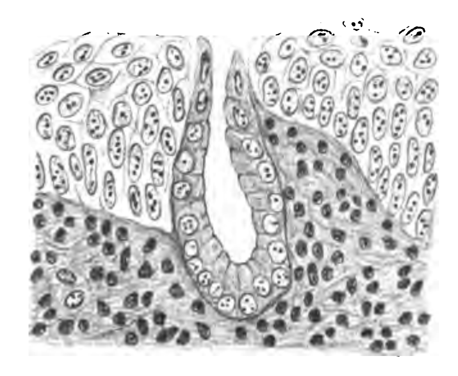
L. Thomas Lith Inst, Berlin S.53.



Fig. 1.

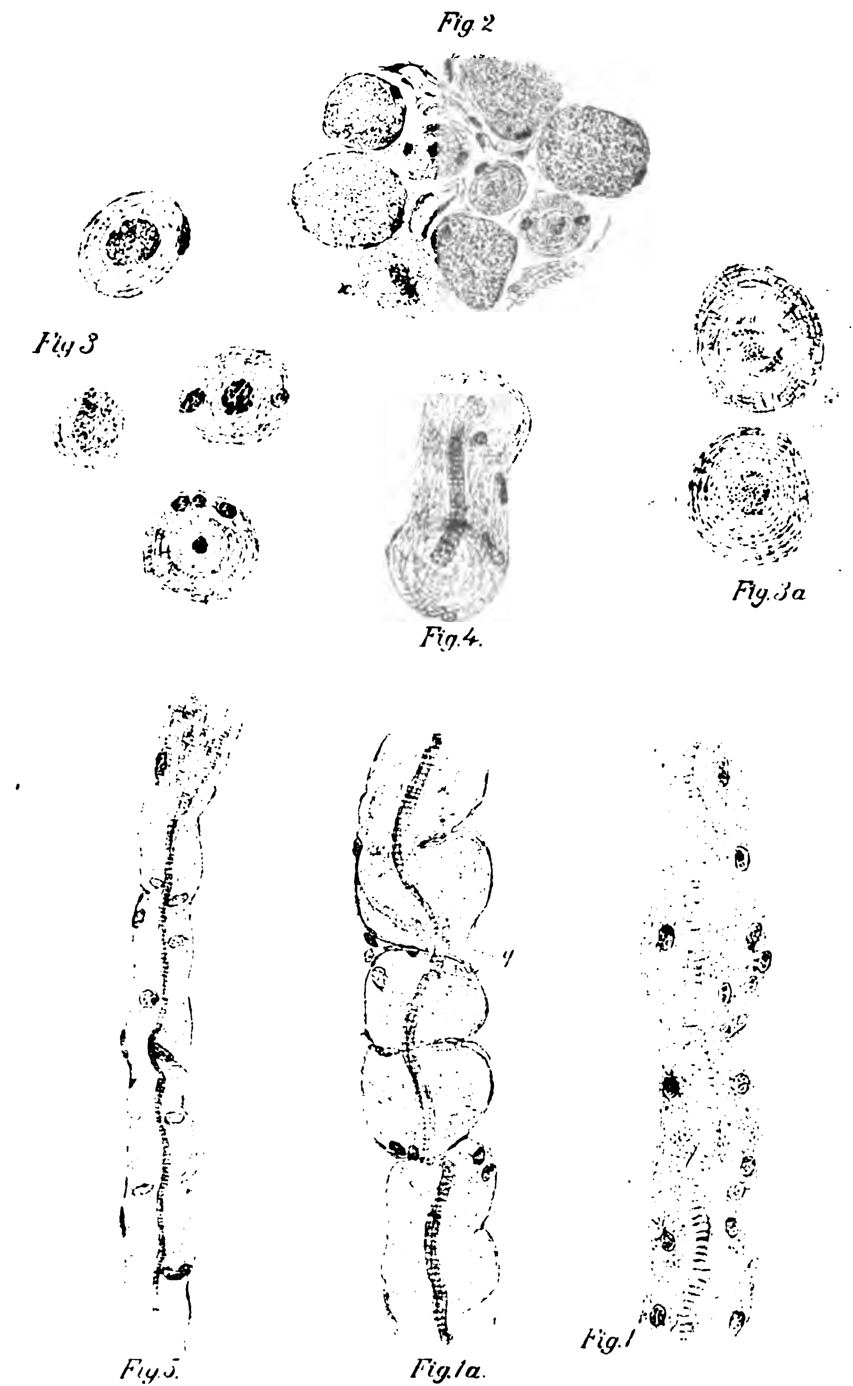
Fig. 2.

Fig. 3.



H. Schridde fec.

E. J. Thomas, Lith. Inst., Berlin S. 53.



H. Griebel, Lith. Inst. Berlin S.W. 68.


Virchows
220231
GMI
V5
V.179

